



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A FARMACOGENÉTICA DO COMPORTAMENTO AGRESSIVO

Trabalho submetido por
Francisco Metelo de Nápoles Periquito
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A FARMACOGENÉTICA DO COMPORTAMENTO AGRESSIVO

Trabalho submetido por
Francisco Metelo de Nápoles Periquito
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Alexandre Quintas

novembro de 2017

Agradecimentos

Gostaria de gratificar o meu orientador, Professor Doutor Alexandre Quintas, pelo conhecimento transmitido, pela sua disponibilidade e relevantes críticas construtivas.

Aos meus pais, tia materna e irmã, que sempre me amaram e apoiaram, incentivando-me e dando-me força, em particular, para conseguir concretizar este trabalho.

Aos meus avós maternos, que apesar de já não estarem presentes fisicamente, me ensinaram a ser quem sou, amando-me incondicionalmente. Sempre estarão presentes em mim.

À Rita Lopes, pela sua insubstituível amizade, por estar sempre presente para apoiar e ajudar nos bons e maus momentos, durante estes cinco anos académicos. Gostei muito de te conhecer e que muitos mais anos de vivência conjunta nos esperem.

Aos meus amigos destes anos académicos, em particular, Rita Duarte, Joana Fulgêncio, Roberto Martins e Diogo Silva. Foi um prazer conhecer-vos e a nossa amizade manteve-se firme durante estes cinco anos. Que ela perdure.

Ao meu grande amigo do ensino secundário, Bruno Lopes, por todo seu apoio e amizade.

A todos aqueles que, de uma forma geral, ajudaram a concretizar esta fase da minha vida.

Resumo

O comportamento agressivo tem geralmente origem em transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas. A farmacogenética permite conhecer as principais alterações genéticas, ao nível de cada polimorfismo envolvido, que desencadeiam estes comportamentos anormais permitindo pesquisar e desenvolver fármacos que os possam contrariar/inibir. Por outro lado, também podem surgir comportamentos agressivos induzidos pela utilização de determinados fármacos, verificando-se, nesses casos, a necessidade de se suspender essa terapêutica, realizando-se a substituição da mesma por outra que não apresente estes efeitos secundários.

Os genes humanos mais importantes associados a comportamentos agressivos anormais são os que se relacionam com as hormonas sexuais, as vias dopaminérgicas e as serotoninérgicas. Consequentemente, a farmacogenética permite estudar e conhecer os mecanismos que influenciam o comportamento agressivo e, deste modo, detetar quais os fármacos que podem provocar respostas agressivas, salientando-se os antiepilépticos e as benzodiazepinas como os mais críticos. Contudo, também existem fármacos que se aconselham para o tratamento agressivo e diminuição de tentativas de suicídio, destacando-se o lítio, antidepressivos, anticonvulsiantes, antipsicóticos, beta-bloqueadores e buspirona.

Para a realização desta monografia foi necessário efetuar uma revisão da literatura existente sobre o tema proposto tendo em conta o comportamento agressivo, os genes associados, as possíveis correlações entre os fármacos prescritos e o comportamento agressivo e, por último, a sua terapêutica.

Palavras-chaves: comportamento agressivo, farmacogenética, gene, polimorfismo.

Abstract

Aggressive behavior usually results from psychiatric disorders and neurological diseases. Pharmacogenetics allows to know the main genetic alterations, getting to know each polymorphism involved, that trigger these abnormal behaviors and to research and develop drugs that can counteract them. On the other hand, aggressive behavior induced by the use of certain drugs may also occur, and in such cases, it is necessary to stop this therapy and replace it with a drug that does not present these side effects.

The most important human genes associated with abnormal aggressive behaviors are those related to sex hormones, dopaminergic pathways and serotonergic pathways. Consequently, from the pharmacogenetics it is possible to know the mechanisms that influence the aggressive behavior and, thus, to detect which drugs that can provoke aggression, emphasizing the antiepileptics and the benzodiazepines. However, there are also drugs that are advised for the aggressive treatment and reduction of suicidal attempts, such as lithium, antidepressants, anticonvulsants, antipsychotics, beta-blockers and buspirone.

In order to complete this monograph, it was necessary to review the existing literature on the proposed topic taking into account aggressive behavior, associated genes, possible drug-related causes and, finally, its therapeutics.

Keywords: aggressive behavior, pharmacogenetic, gene, polymorphism.

Índice Geral

Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Índice de gráficos	11
Lista de abreviaturas	13
1. Introdução	15
1.1. Farmacogenética	16
1.2. Comportamento agressivo.....	18
1.3. Estudos que relacionam os genes humanos com o comportamento agressivo.....	18
2. Desenvolvimento	21
2.1. Genes humanos relacionados com o comportamento agressivo	21
2.1.1. Genes relacionados com hormonas sexuais	21
2.1.1.1. Recetores de androgénios	22
2.1.1.2. Recetores de estrogénios.....	22
2.1.2. Vias dopaminérgicas.....	23
2.1.2.1. Transportadores de dopamina.....	23
2.1.2.2. Recetores de dopamina	23
2.1.2.3. Catecol O-metiltransferase (COMT)	24
2.1.3. Via Serotoninérgica	26
2.1.3.1. Transportadores de serotonina	26
2.1.3.2. Recetores de serotonina	27
2.1.3.3. Monoaminoxidase A e B	28
2.1.3.4. Triptofano hidroxilase.....	29
2.2. Possíveis fármacos envolvidos no aparecimento do comportamento agressivo.....	32
2.2.1. Antiepiléticos	32
2.2.2. Benzodiazepinas	37
2.3. Possíveis tratamentos para o comportamento agressivo.....	38
2.3.1. Lítio	38

2.3.2.	Antidepressivos	39
2.3.3.	Anticonvulsionantes.....	40
2.3.4.	Antipsicóticos.....	41
2.3.5.	Beta-bloqueadores.....	42
2.3.6.	Buspirona.....	43
3.	Conclusão.....	45
4.	Referências Bibliográficas.....	47

Índice de figuras

Figura 1: Via molecular e neuronal da dopamina relacionada com o comportamento agressivo. Os genes com rebordo preto estão ligados agressividade.....	24
Figura 2: COMT gene e posição dos seus polimorfismos A-287G, rs737865, Val158Met e rs165599	25
Figura 3: Via molecular e neuronal da serotonina relacionada com o comportamento agressivo. Os genes com rebordo preto estão ligados agressividade.....	28

Índice de tabelas

Tabela 1: Principais genes relacionados com agressividade.....	20
Tabela 2: Valores médios de delinquência séria e agressiva comparando idade, sexo, genótipo MAOA e proporções na amostra	29
Tabela 3: Resumo da incidência e avisos em relação a comportamentos agressivos com os diferentes Antiepiléticos.....	34

Índice de gráficos

Gráfico 1: Quais os tipos de lesões que provocam a morte	15
--	----

Lista de abreviaturas

AE's: Antiepiléticos

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

AR: Receptores de androgénios

CGAS: Grupo de estudos com genes candidatos

COMT: Catecol O-metiltransferase

DRD2: Recetor da dopamina D2

DRD3: Recetor da dopamina D3

DRD4: Recetor da dopamina D4

ESR1: Recetor de estrogénio 1

GABA: Ácido γ -Aminobutírico

GWAS: Grupo de estudos do genoma

HTR1A: Recetor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 1A

HTR1B: Recetor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 1B

HTR2A: Recetor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2A

ISRS: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

LCR: Líquido cefalorraquidiano

MAOA: Monoaminaoxidase A

MAOB: Monoaminaoxidase B

PKC: Proteína Quinase C

SNC: Sistema nervoso central

SNPs: Polimorfismo de um nucleótido (*Single nucleotide polymorphisms*)

SLC6A4 (5HTT): Família transportadora de soluto 6 (transportador de neurotransmissores), membro 4 (transportador de serotonina)

SLC6A3 (DAT1): Família transportadora de soluto 6 (transportador de neurotransmissores), membro 3 (transportador de dopamina)

TDAH: Transtorno do déficit de atenção com Hiperatividade

TPH1: Triptofano hidroxilase 1

TPH2: Triptofano hidroxilase 2

VNTR: Número variável de repetições em tandem

5- HIAA: Ácido hidroxindoleacético

5-HT: 5-hidroxitriptamina, serotonina

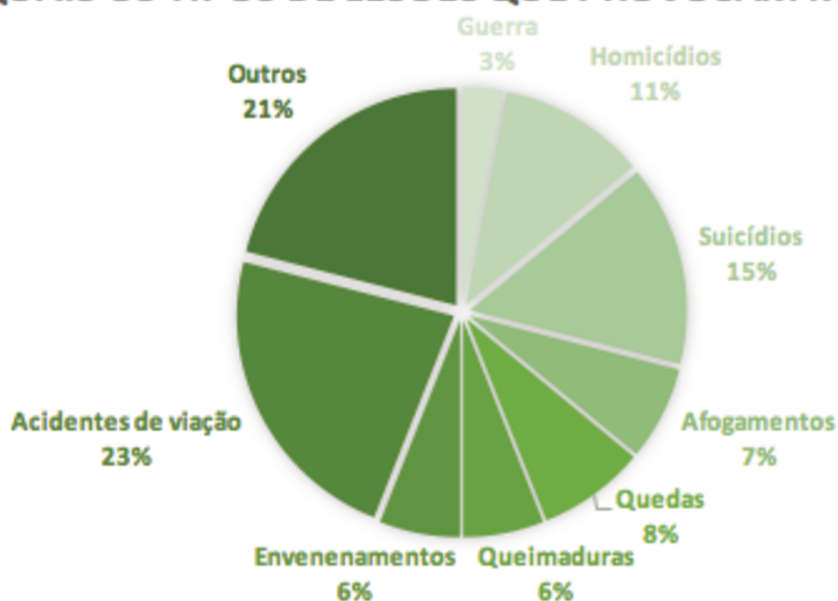
5-HTT: Transportadora de serotonina

1. Introdução

Nas últimas décadas, tem-se vindo a verificar uma subida acentuada do comportamento agressivo entre seres humanos. Segundo a Organização Mundial de Saúde, existem 3 vezes mais mortes devido a homicídios do que lesões provocadas pelas guerras. Das quase 5.8 milhões de mortes provocados por lesões, um terço, são causadas por razões violentas, como é caso de homicídios, suicídios e atos de guerra, sendo o restante número de óbitos provocadas, por exemplo, por acidentes de viação, quedas, afogamentos, queimaduras ou envenenamentos, como podemos verificar no gráfico 1 (World Health Organization, 2010).

Gráfico 1: Quais os tipos de lesões que provocam a morte (adaptado de World Health Organization, 2010).

QUAIS OS TIPOS DE LESÕES QUE PROVOCAM MORTE



No sistema nervoso, existem moléculas sinalizadoras, que são os neurotransmissores. Estes para desempenharem a sua função, dependem dos transportadores ou receptores específicos de cada neurotransmissor na fenda sináptica (Narvaes, Maria, & Almeida, 2014). Nesta monografia serão abordados os seguintes neurotransmissores: Serotonina, Dopamina, Catecol O-Metiltransferase, Triptofano Hidroxilase, Monoaminoxidase A e B e ácido γ -aminobutírico (GABA).

1.1. Farmacogenética

A Farmacogenética é a ciência que estuda as diferenças qualitativas e quantitativas de cada fármaco, tendo em consideração a variabilidade genética de cada doente. Vários estudos defendem que o conhecimento de perfis genéticos permite um tratamento mais eficaz e com menores riscos, pois preconiza uma terapêutica mais específica para cada pessoa (Evans & McLeod, 2003).

Cada ser humano apresenta diferenças nos genomas, daí que cada doente pode reagir de modo diferente, a doses iguais de um mesmo fármaco, pois cada organismo pode apresentar absorções distintas para esse mesmo fármaco e pode, ainda, não apresentar a(s) enzima(s) necessária(s) à sua metabolização (Shin, Kayser, & Langae, 2009).

Tendo em conta todas estas diferenças, constata-se que usando as doses terapêuticas recomendadas, se verificam variações bastante grandes nas concentrações do fármaco no sangue, isto tendo em conta o perfil genético de cada indivíduo. De ressaltar as situações em que as doses administradas sejam tão elevadas que resultem em toxicidade para o organismo ou, tão reduzidas que não surtam qualquer efeito (Evans & McLeod, 2003).

Tendo em conta a importância do perfil genético importa definir gene como um segmento do DNA com um número variável de nucleótidos responsável pela síntese de uma determinada proteína. Nos eucariontes existem sequências de nucleótidos de um gene com capacidade codificadora, os exões, intervalados por sequências não codificadoras, os intrões. Apesar de ambos serem transcritos para o RNA pré mensageiro, no processo de síntese proteica, os segundos acabam por desaparecer durante o processo de maturação em que se forma o mRNA. É de considerar, ainda, que os genes podem apresentar formas alternativas designadas de alelos.

Quando num *locus* (localização de um gene num cromossoma) existem pelo menos dois alelos fala-se em polimorfismo genético. Se numa população um alelo puder ser encontrado com uma frequência superior a 1% é considerado polimórfico. Repetições de alelos, inferiores a 1% são consideradas como variantes raras.

As mutações constituem a principal origem do polimorfismo. As mutações podem provocar alterações na sequência dos genes, no DNA. Em alguns casos não se verifica uma mudança na sequência dos aminoácidos nas proteínas, noutras situações ocorrem

alterações. Neste segundo caso pode verificar-se a formação de proteínas em que, apesar da sequência de aminoácidos ter sido alterada, se mantém a função. Porém, noutras situações pode perder-se a função ou originar-se uma diferente.(Alberts, 2014). Desta forma, existem polimorfismo apenas detetáveis genotipicamente e polimorfismos que também se expressam fenotipicamente. Os polimorfismos mais frequentes ocorrem apenas num único nucleótido, *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) e são responsáveis por 90% da variabilidade interindividual.

Quando temos genes que codificam proteínas que vão atuar na metabolização dos fármacos, (absorção, distribuição, metabolização e eliminação), estamos perante polimorfismos farmacogenéticos. Também existem polimorfismos de genes que codificam proteínas alvo dos fármacos, afetando a sua farmacodinâmica. Os polimorfismos mais estudados em farmacogenética dizem respeito aos genes que codificam as enzimas que metabolizam os fármacos. Porém, também é possível encontrar algumas investigações sobre polimorfismos em genes que codificam transportadores e recetores de fármacos (Lucia, 2008).

Para que os organismos se encontrem em homeostasia, as células necessitam comunicar entre si e fazem-no através de mensageiros químicos, como a serotonina, a dopamina, as hormonas sexuais, entre tantos outros. Estas substâncias são identificadas pelas células através de proteínas recetoras de membrana e é esta ligação que vai, subsequentemente, desencadear todo um conjunto de reações químicas dentro das células que vão originar a resposta.

De salientar o fundamental papel das enzimas, proteínas usualmente com estrutura quaternária e funções catalíticas capazes de desempenhar uma grande diversidade de funções nos seres vivos, como por exemplo a transdução de sinais, em processos de regulação celular e a metabolização de fármacos (degradação de substâncias químicas, através de sistemas enzimáticos, em metabolitos, que decorre em duas fases, correspondendo, cada uma a um tipo de reações bioquímicas; a fase 1, constituída por um conjunto de reações químicas catabólicas, como a oxidação, redução, desmetilação ou hidrólise e a fase 2, da qual fazem parte reações anabólicas).

1.2. Comportamento agressivo

O comportamento agressivo pode ser classificado de diferentes formas: (i) quanto ao alvo (objetos, pessoas ou ao próprio); (ii) o modo como se processa (físico ou verbal) e (iii) a sua intensidade.

Existem dois tipos de questões relativamente ao comportamento agressivo que têm vindo a levantar várias problemáticas: a causa da agressão e a premeditação ou não do ato de agressão. A primeira é uma agressividade planeada (usualmente não associada a frustração ou a uma ameaça imediata). A segunda, diz respeito a uma agressão impulsiva, não planeada, mas associada à presença de ameaça ou frustração, emoções negativas (como por exemplo, medo, raiva e elevados níveis de excitação). Esta última caracteriza-se por ser uma resposta normal a sinais ambientais ou patológicos, mas quando se verifica um excesso de reação, desencadeia resultados negativos. (Prado-Lima, 2009).

1.3. Estudos que relacionam os genes humanos com o comportamento agressivo

Entre os vários estudos efetuados para demonstrar as diferentes variáveis genéticas implicadas no comportamento agressivo, destacam-se duas vertentes: o grupo de estudos com genes candidatos (CGAS) e o grupo de estudos do genoma (GWAS).

Grande parte dos estudos que avaliam como pontos o comportamento agressivo e fenótipos baseiam-se em certos genes, que apresentem evidências científicas já estabelecidas. A maioria dos genes avaliados codifica proteínas envolvidas não só na neuro-transmissão de serotonina, ou dopamina, mas também enzimas ou recetores hormonais (Tabela 1). No entanto, apenas alguns estudos onde se comparavam distintos fenótipos e os comportamentos agressivos de GWAS, foram realizados, (Fernández-Castillo & Cormand, 2016).

Em 1993, foi descoberta a mutação no gene MAO A e estabeleceu-se uma relação entre esta e o comportamento agressivo da população masculina de uma família holandesa. Este estudo foi confirmado através de investigações em ratos em que também ocorreu mutação no gene MAO A e que evidenciaram um comportamento anormalmente agressivo. As investigações conduziram à descoberta do envolvimento do processo de

neuro-transmissão de dopamina e serotonina. Todavia, genes associados a funções hormonais, como os recetores hormonais, também foram alvo da atenção de estudos do comportamento agressivo, em especial nos homens (Fernández-Castillo & Cormand, 2016).

Muitos estudos, utilizando diferentes metodologias de investigação, verificaram que a ausência de serotonina estava envolvida em comportamentos agressivos impulsivos, sendo que um dos primeiros estudos se realizou há já três décadas. Esta pesquisa foi aplicada a doentes com depressão, tendo-se confirmado que os que apresentavam menores concentrações de ácido hidroxindoleacético (5-HIAA) no líquido cefalorraquidiano, tinham maior probabilidade tentarem o suicídio, do que os que apresentavam concentrações normais (Prado-Lima, 2009).

Tabela 1: Principais genes relacionados com agressividade (adaptado de Fernández-Castillo & Cormand, 2016).

Símbolo	Nome do gene	Fenótipo associado
AR	Recetores de andrógenos	Comportamento violento, agressividade
COMT	Catecol O-metiltransferase	Agressividade, exteriorização e raiva
DRD2	Recetor de dopamina D2	Comportamento agressivo e delinquência violenta
DRD3	Recetor de dopamina D3	Impulsividade em infratores violentos
DRD4	Recetor de dopamina D4	Comportamento agressivo e agressivo, comportamento de externalização e delinquência
ESR1	Recetor de estrogénio 1	Raiva
HTR1A	Recetor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 1A, proteína G acoplada	-
HTR1B	Recetor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 1B, proteína G acoplada	Comportamento agressivo, raiva e hostilidade
HTR2A	Recetor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2A, proteína G acoplada	Agressividade, raiva, hostilidade e criminalidade
MAOA e MAOB	Monoaminaoxidase A e B	Agressividade, raiva, comportamento de externalização, impulsividade, hostilidade, uso de armas, delinquentes, comportamentos violentos e criminosos
SLC6A4 (5HTT)	Família transportadora de soluto 6 (transportador de neurotransmissores), membro 4 (transportador de serotonina)	Agressividade, raiva, agressividade impulsiva, hostilidade, neuroticismo, comportamento externalizante, violência, delinquência e criminalidade
SLC6A3 (DAT1)	Família transportadora de soluto 6 (transportador de neurotransmissores), membro 3 (transportador de dopamina)	Comportamento de externalização, violência patológica, delinquência grave e conduta criminal
TPH1	Triptofano hidroxilase 1	Comportamento agressivo, raiva e violência
TPH2	Triptofano hidroxilase 2	Raiva
GABRA2	Recetor Ácido γ -Aminobutírico (GABA) alfa 2	Comportamento externalizante

2. Desenvolvimento

2.1. Genes humanos relacionados com o comportamento agressivo

2.1.1. Genes relacionados com hormonas sexuais

A formação de indivíduos do sexo masculino depende da presença ou ausência do cromossoma Y e é nele que existe um gene determinante masculino crítico SRY (*sex determining region of the Y chromossome*) que codifica um fator de transcrição que ativa os genes necessários para o desenvolvimento dos testículos, que, por sua vez, serão responsáveis pela produção de hormonas sexuais. Por outro lado, os genes responsáveis pelo desenvolvimento dos ovários situam-se no cromossoma X e em autossomas. Deste modo, uma excessiva expressão destes genes (ex. DAX e WNT4A), pode tornar femininos indivíduos com cariótipo XY, mesmo que possuam o gene SRY funcional.

As hormonas masculinas, como a testosterona parecem ter um papel fisiopatológico no comportamento agressivo. Por exemplo, delinquentes violentos evidenciam níveis de testosterona mais elevados do que delinquentes não violentos. No entanto, outras hormonas parecem intervir no desenvolvimento da agressividade.

Aparentemente, também um excesso de testosterona nas mulheres parece acentuar a agressividade, ainda que, outros fatores, como o síndrome pré-menstrual, pareçam desempenhar, de igual modo, um papel importante neste tipo de comportamento.

Na realidade, são diversos os genes que, direta ou indiretamente, regulam as hormonas sexuais, estando relacionados com as diferenças entre os sexos e, consequentemente associados a um possível comportamento agressivo patológico. Deste modo, existe uma significativa variedade de genes envolvidos em esteróides sexuais, pelo que se abordará a importância dos recetores de androgénios e de estrogénios, com base em evidências da sua associação ao aumento do comportamento agressivo patológico.

2.1.1.1. Recetores de androgénios

O gene do recetor de androgénio, encontra-se no cromossoma Xq11-12 e é constituído por 8 exões. No exão 1 existe a codificação do terminal NH₂, que possui duas repetições de trinucleótidos. A primeira, repetição CAG, que codifica o estiramento de poliglutamina e tem como função a transcrição do fator da proteína AR. Verificou-se que a presença de fragmentos longos, inibia a interação dos ativadores da transcrição (Callewaert et al., 2003). A segunda, repetição GGC, que codifica o estiramento de poliglicina e também tem função de transcrição, apresentou resultados inconsistentes (Lundin, Giwerzman, Dizayi, & Giwerzman, 2007).

Um estudo realizado em homens suecos, que tinham em comum o alelo curto de CAG, mostrava que estes possuíam um uso verbal e físico agressivo. Estudos subsequentes em populações europeias e asiáticas confirmaram uma relação entre o alelo CAG curto do exão 1 do recetor de androgénios e o comportamento antissocial. Em Espanha, verificou-se numa população prisional uma relação entre o haplótipo de repetições de CAG curto e GGC longo, com um o comportamento violento (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

2.1.1.2. Recetores de estrogénios

Nos seres humanos existem dois genes, para o recetor de estrogénio, sendo eles o ESR1 e o ESR2. Têm como objetivo codificar os recetores α e β , respetivamente. O gene ESR1, que se encontra no cromossoma 6q25.160 é composto por 8 exões. Podem ser encontrados diferentes polimorfismos, como por exemplo a repetição polimórfica TA situada mais ou menos a 1 kb do exão 1. A sua presença está ligada ao desequilíbrio, à ansiedade, ao afastamento social e a uma maior agressividade. Outros polimorfismos da região 5', como PvuII e XbaI no intrão 1, revelaram existir um haplótipo responsável pela ansiedade nas mulheres, mas não nos homens. Estes polimorfismos no gene ESR1, mostraram também estar relacionados com o comportamento impulsivo (Pavlov et al., 2012).

2.1.2. Vias dopaminérgicas

O neurotransmissor dopamina faz parte do sistema de recompensação neuronal. Sabe-se que o comportamento agressivo pode ser resultado de uma diminuição da resposta deste sistema. Considera-se assim que os genes implicados nas vias dopaminérgicas poderão estar relacionados com a presença deste comportamento anormal, podendo observar-se na figura 1 (Chen et al., 2005).

2.1.2.1. Transportadores de dopamina

Os transportadores de dopamina, mais conhecidos por DAT1, que são codificados pelo gene SLC6A3, fazem parte de uma proteína que tem como função o transporte da dopamina de uma sinapse para o neurónio pré-sináptico. Este gene encontra-se no cromossoma 5p15.3 e contém 15 exões. Neste gene na posição 3'UTR podemos encontrar um VNTR que contém 3 a 13 cópias de repetições de 40qb, sendo os alelos 9 e 10 os mais comuns.

Estudos mostraram que 3'UTR VNTR de DAT1 é responsável pelo sistema de recompensa humana, estando o alelo 9 ligado a uma maior atividade do corpo estriado em relação a este sistema de recompensa em comparação com o alelo 10. A inervação dopaminérgica mostra ter um papel importante no controlo da impulsividade e da agressividade, bem como a presença de maior probabilidade de gerar comportamentos antissociais envolvendo violência (Pavlov et al., 2012).

2.1.2.2. Recetores de dopamina

Os recetores de dopamina (DRD), são um grupo que se encontra no sistema nervoso central e noutros tecidos, estando todos ligados à proteína G. Existem dois tipos de recetores: os D1 e os D2, mais conhecidos como *D1 like* e *D2 like*. Sendo que os D1 estão divididos em 2 subtipos, DRD1 e DRD5, que estão ligados à proteína Gs, que dá o aumento de AMPc, bem como à ativação do PKC que hidrolisa o fosfato de inositol com mobilização do cálcio. Geralmente são pós-sinápticos.

Os D2 estão separados e é possível distinguir três subtipos, DRD2, DRD3 e DRD4, que estão ligados à proteína Gi, que provoca a diminuição de AMPc, o aumento

de potássio e a diminuição de cálcio. O D2 é um pré-sináptico inibitório (Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1998).

No gene DRD4 no exão 3, na sequência 48pb, é possível encontrar até 11 repetições, que podem ocorrer em alelos de 2 repetições, 4 repetições e 7 repetições. Apenas os alelos de 2 repetições e 7 repetições estiveram ligados a uma menor resposta da dopamina extracelular, tendo esse facto, como consequência, uma reduzida transdução do sinal intracelular nos neurónios pós-sinápticos, comparativamente com o alelo de 4 repetições (Craenenbroeck et al., 2005).

Em pacientes com Alzheimer, em que se verifica um comportamento agressivo, é possível estabelecer uma relação com o alelo de 7 repetições (Pritchard et al., 2009).

Em doentes com TDAH verificou-se a presença do alelo de 3 repetições, que parece estar associado a um comportamento agressivo (Fresan et al., 2007).

Também foram testados os genes dos recetores de dopamina DRD2, A-241G, -141C ins/del, rs1079598, TaqID, C957T e TaqIA e o exão 3 do recetor DRD4 para confirmar a existência de uma possível conexão entre estes genes e comportamento agressivo. Dos seis genes estudados do recetor de dopamina DRD2, apenas três (A-241G, rs1079598 e TaqIA) mostraram ter resultados positivos para o comportamento agressivo (Zai et al., 2012).

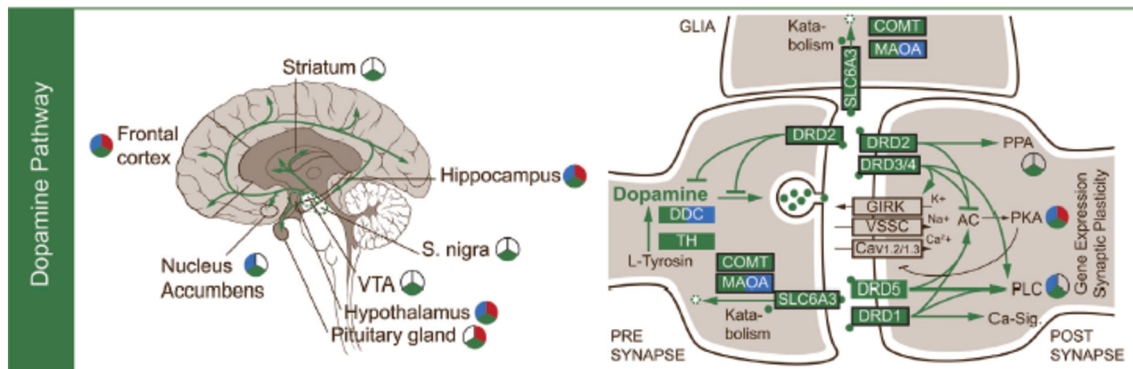


Figura 1: Via molecular e neuronal da dopamina relacionada com o comportamento agressivo. Os genes com rebordo preto estão ligados agressividade (Walters et al., 2016).

2.1.2.3. Catecol O-metiltransferase (COMT)

A proteína Catecol O-metiltransferase tem como objetivo a metabolização de catecóis, principalmente catecolaminas (dopamina, noradrenalina e epinefrina), catecol-estrogénios e ácido ascórbico (Pavlov et al., 2012).

Existem duas isoformas distintas: a primeira, S-COMT, é solúvel, e a segunda, MB-COMT, membranar, sendo que a primeira existe em maior quantidade no organismo humano. No entanto, a isoforma MB-COMT é a que existe em maior concentração no cérebro. O seu gene encontra-se no cromossoma 22q11.2 e apresenta 6 exões, sendo que os dois primeiros exões são não codificados, e os restantes quatro exões, codificam duas transcrições humanas, conhecidas por 1.3kb e 1.5kb, de dois promotores, começando ambas com os codões ATG/AUG e terminando no codão TGA/UGA. Porém, apenas o MB-COMT pode ser originado a partir do 1.5kb (Männistö & Kaakkola, 1999).

Em diversos estudos, destacaram-se diferentes polimorfismos, sendo eles o A-287G, rs737865, Val158Met e rs165599 (Figura 2). Contudo o Val158Met é o mais conhecido e estudado, por se ter maior certeza de estar relacionado com os comportamentos agressivos (Tunbridge, Harrison, & Weinberger, 2006).

A variante Val158Met, resulta da troca de G para A. Essa alteração vai originar a substituição de valina por metionina no MB-COMT na posição 158. Verificando-se que no COMT do tipo Met158 se expressa uma diminuição da termoestabilidade e, consequentemente, menor eficácia à temperatura fisiológica. Com isso, os homozigóticos Met158 apresentam menor atividade no sangue do que os homozigóticos Val158 (Tunbridge et al., 2006). Tal facto poderá desencadear um comportamento agressivo devido ao aumento de concentração de catecolaminas nos homozigóticos Met/Met, havendo uma diminuição da utilização desta hormona devido à reduzida atividade do Met158 (Pavlov et al., 2012).

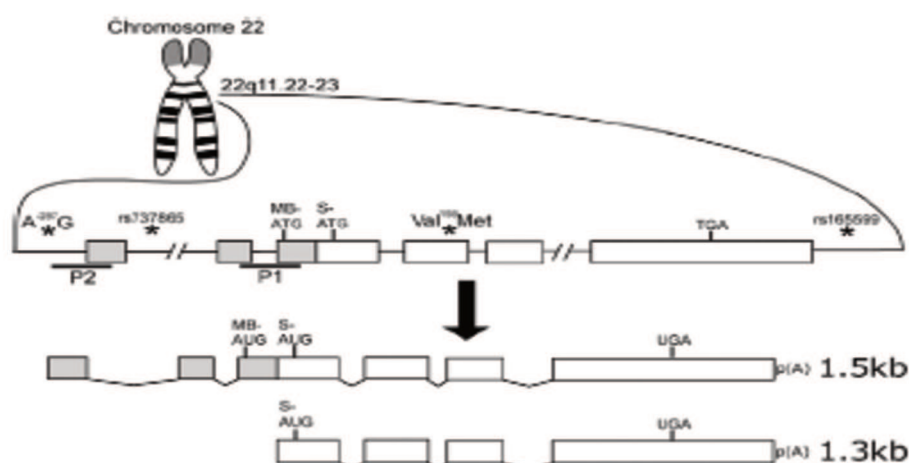


Figura 2: COMT gene e posição dos seus polimorfismos A-287G, rs737865, Val158Met e rs165599 (Tunbridge et al., 2006).

2.1.3. Via Serotoninérgica

Muitos foram os estudos experimentais realizados, que fundamentaram o papel principal da serotonina, também conhecida por 5-hidroxitriptamina (5-HT), na regulação do comportamento agressivo. De facto, a diminuição dos valores normais do ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA) presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), que é um metabolito do terminal da serotonina, encontra-se relacionada com o aumento do comportamento agressivo e da tendência suicida. Na sequência desta constatação foi possível verificar (Figura 3) que na regulação destes comportamentos estão envolvidos os transportadores e os recetores da serotonina (Birger et al., 2003).

2.1.3.1. Transportadores de serotonina

O gene humano da proteína transportadora de serotonina (5-HTT) é o SLC6A4 e encontra-se no cromossoma 17q12.2. A sua função é remover a serotonina (5-HT) da fenda sináptica. Este conhecimento permite deduzir a duração e extensão do sinal pós-sináptico mediado por recetor (Lesch KP, 2000).

Existem diferentes tipos de polimorfismos no gene SLC6A4, como por exemplo, 5-HTTLPR, rs25531 e rs25532, sendo encontrados na zona promotora desse gene, no terminal 5' (Iurescia, Seripa, & Rinaldi, 2016). Na zona promotora, podemos encontrar dois tipos de alelos, o alelo longo (l) e o alelo curto (S). O segundo (S) é considerado como dominante relativamente ao primeiro (l) (Baca-Garcia et al., 2004). Verificou-se que a presença do alelo longo, em homens homozigóticos (ll), expressava maior capacidade de acumular serotonina do que os que tinham 5-HTT com alelos Sl e SS (Pavlov et al., 2012). No estudo verificou-se também que os que tinham o alelo curto (S), mostravam ter menor ação serotoninérgica e, consequentemente exibiam um comportamento agressivo maior do que os alelos longos (l) (Baca-Garcia et al., 2004).

2.1.3.2. Recetores de serotonina

Conhecem-se sete tipos de recetores de serotonina (HTR). Destes, os tipos 1,2 e 4 a 7, encontram-se associados à proteína G. Apenas o tipo 3 está ligado aos canais de iões de sódio e potássio. Todos estão relacionados com o controlo da neuro-transmissão excitatória e inibidora da serotonina, presente no sistema nervoso central e periférico.

Os genes que estão associados aos comportamentos agressivos, são os genes HTR1A e HTR1B que codificam os recetores α e β ligados à inibição de 1A e 1B, sendo que o HTR1A foi encontrado no cromossoma 5q11.2-13 (Pavlov et al., 2012). A variante rs6295 C>G, provoca o aumento da expressão de HTR1A e a diminuição da neurotransmissão de serotonina. Deste modo, existe uma maior prevalência para o aumento da ansiedade e da depressão (Waltes, Chiocchetti, & Freitag, 2016).

Quanto ao gene HTR1B, que se encontra no cromossoma 5q13, os seus polimorfismos foram dos primeiros a ser conhecidos. O G861C (rs6296) foi associado a comportamentos agressivos em crianças, a comportamentos antissociais e a tentativas de suicídio (Pavlov et al., 2012). Mais recentemente, relativamente ao gene HTR1B, descobriu-se que os níveis de proteína que controlam a agressividade se deviam ao haplótipo 3'UTR que intervém através do alelo G rs13212041 A>G, no sistema nervoso periférico, modificando o processo do MiR-96, vai provocar a redução da inibição da zona de ligação do microRNA.

Para o 5-HTR2A que se encontra no cromossoma 13q14-21, o polimorfismo T102C (rs6313 C>T) foi o mais estudado, existindo evidências que se encontra associado a comportamentos agressivos impulsivos em doentes com Alzheimer (Chiu et al., 2004). Outro polimorfismo conhecido é o promotor do SNP (rs6311 C>T), que foi relacionado com o aumento de impulsividade. Ainda, através de um estudo de coorte, foi notado que a presença do rs6311 C/C homozigótico leva a comportamentos agressivos (Giegling, Hartmann, Möller, & Rujescu, 2006).

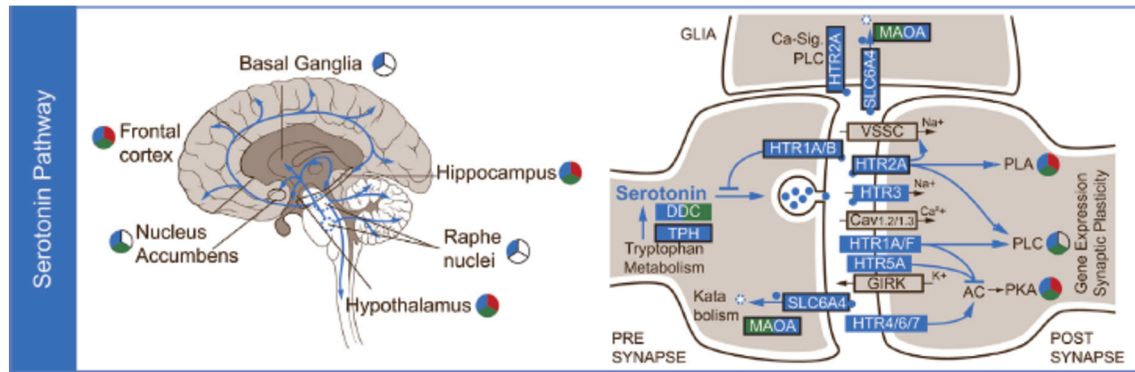


Figura 3: Via molecular e neuronal da serotonina relacionada com o comportamento agressivo. Os genes com rebordo preto estão ligados a agressividade (Waltes et al., 2016).

2.1.3.3. Monoaminoxidase A e B

As monoaminoxidases A (MAO-A) e B (MAO-B) são duas enzimas que têm como função metabolizar aminas importantes nos processos fisiológicos do sistema nervoso central e periférico, como a noradrenalina, a dopamina, a serotonina e a adrenalina. Ambas as enzimas são bastante semelhantes, pois partilham grande identidade nas suas sequências. Adicionalmente, ambos os genes que as codificam são constituídos por 15 exões e 14 intrões e encontram-se no cromossoma humano Xp11.23-11.4, partilhando o mesmo promotor (Shih, Grimsby, Chen, & Zhu, 1993).

A MAO-A encontra-se junto dos neurónios catecolaminérgicos oxidando a serotonina, a epinefrina e a norepinefrina. A MAO-B existe nos neurónios serotoninérgicos e células gliais, degradando aminas alimentares, como é o caso da feniletilamina (Nagatsu, 2004).

Dos vários polimorfismos descobertos nos genes MAO-A e MAO-B, o número variável de repetições em tandem (VNTR), do promotor de MAO-A, parece estar associado ao comportamento agressivo impulsivo. Este encontra-se a 1,2kb da região superior da codificação e é constituído habitualmente por quatro alelos sendo eles 3, 3,5, 4 e 5 (Tabela 2), contendo repetições tandem de 30p (Manuck, Flory, Ferrell, Mann, & Muldoon, 2000).

Os indivíduos que apresentam MAO-A-VNTR com 3.5 e 4 repetições, têm maior atividade da enzima, sendo menos antissociais, o que diminui a probabilidade de serem violentos. Os que não apresentam estes alelos mostraram ter uma baixa atividade de

MAO-A, o que conduz ao aparecimento do comportamento agressivo (Volavka, Bilder, & Nolan, 2004).

Um estudo (Guo, Ou, Roettger, & Shih, 2008) demonstrou que os indivíduos portadores da variação do alelo de repetição 2, do gene MAO-A na 30bp VNTR, tinha elevada probabilidade de ser responsável pela expressão de comportamentos agressivos e delinquentes graves, em homens. Os resultados obtidos para as mulheres não foram tão significativos como os dos homens, tendo-se verificado, contudo, que as mulheres portadoras da variação da repetição 2 também expressam comportamentos agressivos. Pensa-se que estes resultados mais baixos se devem ao facto de as mulheres apresentarem dois cromossomas X e não se saber qual dos alelos é que está desativado. Este estudo também constatou que apesar de ter uma amostra grande, esta repetição 2 é bastante rara.

Tabela 2: Valores médios de delinquência séria e agressiva comparando idade, sexo, genótipo MAOA e proporções na amostra (Guo, Ou, Roettger, & Shih, 2008).

Genotype	Serious delinquency (n; SD)			Violent delinquency (n; SD)		
	Wave I	Wave II	Wave III	Wave I	Wave II	Wave III
Age (in years)	12–18	13–19	19–23	12–18	13–19	19–23
<i>Males</i>						
2R	5.63 (11; 9.05)	3.18 (10; 6.08)	1.59 (10; 2.65)	3.95 (11; 7.04)	2.45 (10; 5.03)	1.36 (10; 2.26)
3R or 5R	2.33 (508; 4.27)	1.61 (478; 3.24)	1.55 (379; 2.45)	1.13 (508; 3.15)	1.18 (478; 2.25)	0.74 (397; 1.84)
3.5R or 4R	2.41 (681; 4.21)	1.66 (625; 3.49)	1.19 (580; 2.33)	1.64 (681; 2.95)	1.04 (625; 2.36)	0.66 (520; 1.51)
<i>Females</i>						
Any2R	1.16 (31; 2.18)	1.96 (28; 3.56)	1.03 (27; 3.76)	0.77 (31; 1.75)	1.46 (28; 3.12)	0.68 (27; 2.05)
Only 3R or 5R	1.17 (227; 3.10)	0.75 (212; 1.62)	0.43 (189; 1.10)	0.78 (227; 2.16)	0.50 (212; 1.17)	0.16 (189; 0.55)
Any3.5R and Any4R	1.17 (1066; 2.50)	0.75 (988; 1.82)	0.33 (853; 0.96)	0.68 (1066; 1.65)	0.42 (988; 1.13)	0.15 (853; 0.56)

2.1.3.4. Triptofano hidroxilase

A enzima Triptofano hidroxilase, mais conhecida por TPH, está envolvida na biossíntese da serotonina, podendo encontrar-se em diferentes órgãos, em especial no cérebro, sendo bastante estudada e relacionada com inúmeras perturbações psiquiátricas, como é o caso de comportamentos agressivos.

Existem apenas dois tipos, sendo que o primeiro a ser descoberto foi o Triptofano hidroxilase 1 (TPH1) e mais tarde, o Triptofano hidroxilase 2 (TPH2). Ambos foram relacionados com a agressividade na sequência de várias investigações (ZILL et al., 2007).

Mais recentemente descobriu-se que ambas as enzimas apresentam funções de regulação diferentes: o TPH1 é encontrado nos tecidos da periferia e na glândula pineal e que o TPH2 se localiza no cérebro e expressa a serotonina no sistema nervoso central (Popova, 2006).

O gene humano TPH1 foi mapeado no cromossoma 11p15.3-p14, apresentando dois polimorfismos em comum no intrão 7, devido à substituição do nucleótido A pelo C, nas posições 218 (A218C) e 779 (A779C). Ambos se encontram ligados ao comportamento agressivo e à impulsividade (Bondy, Buettner, & Zill, 2006). Em estudo, os indivíduos que possuíam o polimorfismo homozigótico 779 C/C, apresentavam menor concentração de 5-HIAA e, conseqüentemente, demonstravam ser mais impulsivos. No polimorfismo A218C foi provado que o alelo 218A está relacionado com a presença de agressividade (Rujescu et al., 2002). Outros estudos verificaram que o TPH1 está envolvido em tentativas suicidas (Li & He, 2006).

Quanto ao gene humano TPH2 foi localizado no cromossoma 12q21.1. Contém 11 exões e apresenta diversos polimorfismos já conhecidos (Walther, 2003), estando alguns relacionados com a impulsividade, comportamentos agressivos, tentativas de suicídio e hiperatividade (Lara et al., 2007; Yang et al., 2010).

Um outro estudo localizou dois polimorfismos de um nucleótido único (SNPs), acima da região 5' do TPH2 (rs4448731 T e rs6582071 G) e outros dois SNPs nos intrões 1 (rs4641527 G) e 8 (rs1386497 C). Estes polimorfismos parecem estar envolvidos na maioria dos casos de depressão que levam ao suicídio. No entanto este estudo não conseguiu relacionar este gene com o comportamento agressivo impulsivo (Lara et al., 2007).

Numa pesquisa realizada (Yang et al., 2010), foi analisado um grupo de mulheres coreanas e avaliado o seu nível de estado de raiva, na presença do polimorfismo G-703T, do gene TPH2. Concluiu-se que a presença de G-703T (rs4570625), pode ajudar a que exista uma maior expressão de raiva.

Na presença de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), quando estão presentes os SNPs rs4570625 e rs11178997 no gene TPH2, descobriu-se que se modificava a neurotransmissão serotoninérgica no córtex pré-frontal cerebral, quando ocorre uma resposta cognitiva inibitória. Estes dois polimorfismos encontram-se na zona promotora do gene TPH2. Deste modo, a existência dos alelos homozigóticos de rs4570625 e rs11178997 provocam a diminuição da produção de serotonina no cérebro, o que pode levar a impulsividade e a comportamentos agressivos (Scheuch et al., 2007).

2.1.3.5. Ácido γ -Aminobutírico

O ácido γ -Aminobutírico (GABA), é produzido através do seu precursor, o L-glutamato, a partir da enzima glutamato descarboxilase. Os seus neurónios encontram-se em quase todas as regiões do cérebro e executam ações reguladoras nos diferentes mecanismos cerebrais. Podemos encontrar três tipos de recetores GABA: GABA-A, GABA-B e GABA-C, sendo que os tipos A e C são inotrópicos e B é metabotrópico, estando ligado a uma proteína G (Wassef, Baker, & Kochan, 2003).

Uma das funções bem conhecidas do GABA é a regulação das concentrações de serotonina, isto está associado a elevada expressão do recetor no núcleo dorsal de raphé (DRN). Os recetores GABA-A e GABA-B encontram-se relacionados com o controlo das concentrações da serotonina (Takahashi, Kwa, Debold, & Miczek, 2010; Takahashi, Shimamoto, Boyson, Debold, & Miczek, 2010). A ativação destes recetores nos neurónios serotoninérgicos vai resultar num aumento dos níveis de serotonina no mPFC, aumentando a propensão para comportamentos agressivos. Contudo, nos núcleos medianos de raphé (MRN), os recetores GABA, em relação aos neurónios da serotonina, não apresentam o mesmo efeito que os DRN, pois não aumentam a tendência para o comportamento agressivo. Sendo que o MRN se encontra associado, nomeadamente, ao hipocampo dorsal e ao núcleo mediano septal. No entanto, o DRN está relacionado com hipocampo ventral, amígdala, córtex cerebral, núcleo accumbens e estriado dorsal (Mokler, Dugal, Hoffman, & Morgane, 2009).

O gene GABRA2, que se encontra na subunidade do recetor GABA alfa 2, situado no cromossoma 4, expressa-se normalmente nos sistemas de recompensão, sendo eles, a amígdala, o núcleo accumbens e a área tegmental ventral (Enoch, Hodgkinson, Yuan, Albaugh, & Virkkunen, 2009). De facto, os polimorfismos do GABRA2, rs279858, rs279826 e rs279827, para além dos haplótipos 3-SNP encontrados na região 3 do GABRA2, estão associados a problemas de álcool (Covault, Gelernter, Hesselbrock, Nellisery, & Kranzler, 2004), a dependência de drogas (Agrawal et al., 2006) e a adolescentes com comportamentos agressivos (Trucco, Villafuerte, Heitzeg, Burmeister, & Zucker, 2014).

Um outro estudo, analisou dez SNP do GABRA2, abrangendo também o rs279858, rs279826 e rs279827, tendo-se verificado que adolescentes apresentando

variantes do GABRA2 têm mais propensão para apresentarem comportamentos sociais de risco, quando com monitorização parental reduzida (Dick et al., 2009).

2.2. Possíveis fármacos envolvidos no aparecimento do comportamento agressivo

Apesar de existirem poucas evidências científicas relacionando fármacos com o aparecimento de agressividade, alguns estudos reportam o surgimento de episódios de comportamento agressivo desde a primeira toma de determinado fármaco. Deste modo, torna-se importante distinguir se a administração de um medicamento desencadeia/potencia outros transtornos psicológicos e neurológicos que ainda não tivessem manifestado até a data ou administração é responsável direta por comportamentos agressivos anormais, por provocarem graves efeitos adversos. A pré-existência de doenças que afetam a capacidade cognitiva e de controlo físico do indivíduo (como por exemplo, Alzheimer e Epilepsia) pode ser um fator impeditivo da prescrição de determinados medicamentos.

2.2.1. Antiepiléticos

Um artigo de revisão (Brodie et al., 2016) realizou a comparação entre o consumo de antiepiléticos em doentes com epilepsia e a probabilidade de estes fármacos provocarem agressividade, irritabilidade e agitação. Foram analisados diferentes grupos etários com crianças, adolescentes e adultos. Verificaram que existem vários fármacos usados no tratamento da epilepsia que têm demonstrado estar envolvidos no desenvolvimento de comportamentos agressivos (Tabela 3). São exemplo, o clobazam, o clonazepam, o levetiracetam, o perampanel, o fenobarbital, a tiagabina, o topiramato, a vigabatrina e a zonisamida. No entanto, verificou-se que os antiepiléticos com maior risco de provocar agressividade, foram o levetiracetam, o perampanel e também o topiramato. Em crianças e adolescentes, apesar de ainda existirem poucas evidências científicas sobre o efeito causado pelos antiepiléticos, os resultados mostraram que se deve monitorizar quem tem como terapêutica a gabapentina, o levetiracetam, o perampanel, o fenobarbital, o topiramato e a zonisamida, especialmente em concentrações elevadas. Contudo, muitos

dos doentes que tomam estes fármacos podem não apresentar estes efeitos, sendo sempre aconselhado avisar os pacientes de que podem surgir alterações comportamentais e que caso tal ocorra devem recorrer ao médico ou ao farmacêutico para que se faça um ajuste da dosagem ou uma mudança de terapêutica. Todavia esta revisão refere que será necessário que se desenvolvam mais estudos que relacionem este grupo terapêutico com os seus efeitos secundários.

Tabela 3: Resumo da incidência e avisos em relação a comportamentos agressivos com os diferentes Antiepiléticos (adaptado de Brodie et al.,2016).

AE's	Incidência da agressividade com AE's	Avisos e precauções	Específico para epilepsia
Carbamazepina	Agressão, e agitação (raro: 0,01%-0,1%)	A possibilidade da ativação de uma psicose latente e, em pacientes idosos, de confusão e agitação deve-se ter em mente.	Não
Clobazam	Irritabilidade (7% com clobazam versus 5% com placebo); Agressão (8% com clobazam versus 5%); Agressão (1 dos 6 AEs que levam a descontinuação de clobazam)	Comportamento agressivo em relação a si mesmo e outros podem ser precipitados	Não
Clonazepam	Nenhuma incidência relatada para agressão relacionada AE's	Tem um efeito benéfico com distúrbios comportamentais em pacientes epiléticos. Em certos casos, efeitos paradoxais, como agressividade, excitabilidade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, sono perturbações, pesadelos, irritabilidade, agitação, distúrbios psicóticos e ativação de novos tipos de convulsões podem ser precipitados	Sim
Eslicarbazepina	Agitação, irritabilidade (incomum: 0,1% -1%)		Sim
Estiripentol	Agressividade, irritabilidade (comum: 1%-10%)		Sim (crianças)
Etossuximida	Agressão, irritabilidade (incomum: 0,1% -1%), AE's psiquiátricos são vistos particularmente em pacientes que já apresentaram anormalidades psicológicas		Sim
Felbamato	Comportamento agressivo, agitação (comum: ≥1%)		Sim
Gabapentina	Hostilidade (comum: 1%-10%) Em crianças, o comportamento agressivo também é comum (1%-10%)		Sim
Lacosamida	Irritabilidade (comum: 1%-10%) Agressão, agitação (incomum: 0,1% -1%)		Sim
Lamotrigina	Agressão, irritabilidade (comum: 1% -10%); Irritabilidade (3% contra 2% com placebo, uso adjuvante); Irritabilidade (2%-5%, monoterapia)		Não

Continuação da tabela 3

Levetiracetam	Hostilidade/agressão, nervosismo/irritabilidade (comum: 1% -10%); Raiva, agitação (incomum: 0,1%-1%); Os AEs comportamentais foram mais comuns em crianças/adolescentes do que adultos: agitação (3,4%), agressão (8,2%), irritabilidade (11,7%, crianças com idade < 4 anos);	Comportamento anormal, incluindo sintomas psicóticos, idealização suicida, irritabilidade e comportamento agressivo foram observados. Monitorar pacientes para sinais e sintomas psiquiátricos	Sim
Oxcarbazepina	Agitação (1%-2% versus 1% com placebo)		Sim
Perampanel	Perampanel adjuvante, ocorrência em ensaios clínicos de epilepsia: agressão, raiva, irritabilidade (comum: 1% -10%)	Comportamento agressivo e hostil. Em ensaios clínicos verificou-se que em maiores doses, este fármaco provocava agressão, raiva e irritabilidade. No entanto, pensamentos de prejudicar outros, agressão física ou comportamentos ameaçadores foram observados em alguns pacientes mesmo com ajuste de dose (1% em perampanel estudos clínicos)	Sim
Fenobarbital	As taxas de AE não são dadas. As listagens dos efeitos indesejáveis incluem: "Reação paradoxal (incomum excitação) "e" distúrbios comportamentais nas crianças "		Sim
Fenitoina	Nenhuma menção de agressão relacionada comportamento		
Pregabalina	Irritabilidade (comum: 1%-10%); Agitação, agressão, hostilidade (incomum: 0,1%-1%)		Não
Retigabina	Comportamentos relacionados à agressão relatados apenas em overdose		Sim
Rufinamida	Agressão (3% versus 2% com placebo)		Sim

Continuação da tabela 3

Tiagabina	Hostilidade (2%-5% versus 1% -2% com placebo); Agitação (1% versus 0%)		Sim
Topiramato	Irritabilidade (> 5%); Agressão, agitação, raiva, comportamento anormal, irritabilidade (comum: 1% -10%); Agressão, agitação (3% versus 2% com placebo, estudo clínico em adultos); Agressão (2% versus 0% com placebo, estudo clínico em adultos); Agressão (9% versus 4%, ensaios pediátricos)	A agressão foi mais comum em crianças do que em adultos	Sim
Ácido valpróico	Agressão, agitação (comum: 1%-10%), predominantemente em crianças; Agressão, hostilidade e irritabilidade são listados como reações adversas relatadas em experiência pós-comercialização (dado sem incidência)		Sim
Vigabatrina	Pediátrica: Agitação (muito comum: ≥ 10%); Adultos: agressão, agitação e irritabilidade (comum: 1% -10%)	Utilizado com cautela em pacientes com história de psicose, depressão ou problemas comportamentais. Eventos psiquiátricos (por exemplo, agitação, depressão, pensamento anormal, reações paranóicas) foram relatados durante o tratamento com vigabatrina. Estes eventos ocorreram em pacientes com e sem história psiquiátrica, e foram geralmente reversíveis quando as doses foram reduzidas ou gradualmente interrompido	Sim
Zonisamida	Uso adjuvante: Agitação, irritabilidade (muito comum: > 10%); Raiva, agressão (incomum: 0,1%-1%) Monoterapia: Agitação (comum: 1%-10%); agressão (incomum)		Sim

2.2.2. Benzodiazepinas

Um estudo australiano, que compreendeu 46 estudos clínicos, analisou a associação entre o consumo das benzodiazepinas com aparecimento ou agravamento dos comportamentos agressivos. Mais especificamente, foram realizadas avaliações comparativas entre as doses utilizadas para cada um de dez Benzodiazepinas (o diazepam, o alprazolam, o flunitrazepam, o triazolam, o temazepam, o clonazepam, o oxazepam, o lorazepam e o clorazepato) e o surgimento de comportamento agressivo. A benzodiazepina mais estudada foi o diazepam e 5 dos 6 estudos experimentais demonstraram que existe, com esta substância uma forte ligação à agressividade. O consumo de alprazolam, analisado em dois estudos experimentais, também foi considerado como promotor de comportamentos agressivos.

Todavia, poucos foram os estudos que analisaram as restantes benzodiazepinas, não tendo sido ainda possível ligá-las ao aumento da suscetibilidade para o comportamento agressivo. Também foi realizada a comparação entre o impacto das benzodiazepinas de curta ação com as benzodiazepinas de longa duração. Verificou-se que as de curta ação (alprazolam, oxazepam, triazolam, lorazepam), tinham uma resposta mais positiva 62,5% em relação às de longa duração (diazepam), que apresentavam uma resposta mais negativa 83,3%, tendo maior risco de gerar comportamentos agressivos. No entanto, não se tiraram conclusões relativamente ao consumo das benzodiazepinas de ação intermédia (clorazepato).

Quanto às diferenças de dosagem, os estudos não foram explícitos, no sentido de relacionar este parâmetro com a agressividade, uma vez que se demonstrou que estes comportamentos poderiam surgir quer com doses únicas, quer em tratamentos crónicos.

De diferentes investigações concluiu-se que poderá existir um risco moderado entre o consumo de algumas benzodiazepinas e o comportamento agressivo nos seres humanos, apesar de esta relação ainda estar pouco fundamentada por existirem ainda poucos estudos (Albrecht et al., 2014).

2.3. Possíveis tratamentos para o comportamento agressivo

Apesar de não existirem fármacos com indicação exclusiva para o tratamento do comportamento agressivo, muitos grupos farmacoterapêuticos, são usados para este fim, pois sabe-se que têm efeitos secundários anti-agressivos. Isto deve-se ao facto do comportamento agressivo não ser geralmente um acontecimento primário, coexistindo sempre com a presença de doenças psicológicas ou neurológicas. Os grupos mais conhecidos, com resultados positivos neste tratamento são o lítio, os antidepressivos, os betabloqueadores, os anticonvulsivos e os antipsicóticos.

2.3.1. Lítio

Em 1949, John Cade publicou um artigo sugerindo a utilização de lítio para o tratamento do comportamento agressivo impulsivo. Desde aí, inúmeros estudos foram realizados e mostraram a capacidade anti-suicida, anti-agressiva e anti-impulsiva do lítio. As investigações foram realizadas em diferentes grupos: crianças e adolescentes com hiperatividade e problemas de agressividade; adultos; idosos e prisioneiros considerados muito agressivos. Os resultados da utilização do lítio foram sempre positivos.

Um estudo em que o lítio se encontrava prescrito como terapêutica teve como amostra 18 casos de agressividade e nele foi concluído que os resultados evidenciavam benefícios bastante positivos. Num outro estudo, foi possível verificar que uma mulher que apresentava perigo para si mesma e para os outros, só conseguia ser controlada com o uso de lítio (Lewitzka, 2010). Numa outra investigação, realizou-se a comparação entre resultados obtidos com a utilização de placebo e de lítio, em indivíduos que se encontravam em prisão de máxima segurança. Verificou-se que esta medicação era bastante eficaz, diminuindo a agressividade dos indivíduos envolvidos e, consequentemente, também reduzindo o número de sanções disciplinares (SHEARD, 1971).

A utilização do lítio com o objetivo de diminuir a taxa de suicídio parece ser também bastante eficiente, pois numa pesquisa com um total de 20638 indivíduos, com bipolaridade, ficou demonstrado que o risco de suicídio foi 2,7 vezes menor comparativamente aos resultados obtidos com uma terapêutica com divalproex (Goodwin

et al., 2015). A razão do lítio ter um efeito anti-agressivo e anti-impulsivo ainda não foi explicada corretamente, mas sabe-se que o lítio aumenta a concentração da serotonina, diminuindo as concentrações de norepinefrina e de dopamina (Müller-Oerlinghausen, 1985).

2.3.2. Antidepressivos

Dos antidepressivos existentes, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que aumentam a atividade serotoninérgica no SNC, serão o grupo mais indicado para reduzir os comportamentos suicidas e agressivos pois os doentes apresentam geralmente concentrações reduzidas de serotonina, quando está presente uma depressão. Consequentemente o uso de ISRS será uma melhor escolha do que um antidepressivo que aumente a atividade noradrenérgica ou dopaminérgica, que poderá ter efeitos negativos, como uma maior probabilidade de evidenciar comportamentos agressivos (Asberg, Traskman, & Thorén, 1976).

Foi realizado um estudo onde se verificou que a paroxetina tinha como efeito a diminuição da hostilidade (Knutson et al., 1998).

Outros investigadores avaliaram o efeito que a fluoxetina teve na agressividade e impulsividade em pacientes com transtorno de personalidade, apresentando para o alelo longo e curto um polimorfismo do transportador da serotonina. Quando o alelo curto está presente verifica-se que os ISRS apresentam um menor efeito terapêutico para a depressão. Na presença do alelo longo obtêm-se valores de resposta melhores do que para os alelos curtos, daí que se pode considerar que este tipo de antidepressivos esteja ligado a uma maior produção de serotonina (Iturra et al., 2010).

Os inibidores da MAO, são desde há muito tempo conhecidos como antidepressivos. Sabe-se que com inibição da MAO-A vai haver uma diminuição do metabolismo oxidativo das monoaminas o que, consequentemente leva a maior disponibilidade da serotonina no cérebro. Contudo, poucos foram os estudos que comparavam estes antidepressivos com a redução da agressividade. Apesar dos inibidores não seletivos da MAO-A e MAO-B, (ex: fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina), originarem uma diminuição da agressividade, também podem causar sedação e modificar outros comportamentos não agressivos. Os inibidores da MAO-B (selegilina), também irão reduzir sintomas em doentes com transtornos de personalidade com propensões

suicidas e agressividade. Porém, apresentam mais efeitos adversos (Takahashi, Quadros, Almeida, & Miczek, 2012).

2.3.3. Anticonvulsiantes

Quanto à Carbamazepina, já existe imensa informação com evidências, em estudos, de que este fármaco pode ser usado no tratamento do comportamento agressivo impulsivo e em transtornos neurológicos e psiquiátricos (ex: distúrbios convulsivos, doença de Alzheimer, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e esquizofrenia).

Este fármaco em dose média de 820mg/dia, resultou na diminuição drástica de distúrbios comportamentais em comparação com a utilização de placebo (Cowdry & Gardner, 1988). Na presença de níveis séricos médios, 5,3 ug/ml, mostrou ser eficiente na terapêutica de agitação e de agressão, em doentes com Alzheimer, demência vascular e mista (Podgorski et al., 1998).

Também a oxcarbazepina, mostrou eficácia na diminuição da agressão impulsiva, tendo sido usada doses entre 1200 e 2400mg/dia (Mattes, 2005).

O valproato, tem sido usado para o tratamento da mania e transtorno bipolar. Mais recentemente tem sido aplicado no tratamento do comportamento agressivo, mas ainda com um número diminuto de estudos científicos realizados. Contudo existem pesquisas realizadas com sucesso na terapêutica anti-agressiva e impulsiva.

Num estudo em que se analisaram diferentes terapêuticas, como: olanzapina + placebo, risperidona + placebo, olanzapina + valproato e risperidona + valproato; verificou-se que o tratamento tinha maior efeito quando associado com o valproato na diminuição de comportamentos agressivos em doentes com esquizofrenia (Citrome et al., 2004).

Um grupo de pesquisadores realizou, num hospital de segurança máxima, em pacientes com esquizofrenia e bipolaridade, um estudo em que comparavam o uso do valproato e do topiramato no comportamento agressivo. Concluíram que as duas terapêuticas tinham efeitos positivos na diminuição da agressividade. Porém, o valproato destacou-se por ser mais eficaz no tratamento de situações de agitação (Gobbi, Gaudreau, & Leblanc, 2006).

Um outro estudo realizado pelos mesmos investigadores, mostra que o valproato em relação ao placebo é eficiente, na diminuição do comportamento agressivo impulsivo

em doentes com problemas de personalidade, sendo tanto melhores os resultados, quanto maior for o nível de agressividade e impulsividade (Hollander, Swann, Coccaro, Jiang, & Smith, 2005).

Um outro fármaco dentro dos anticonvulsionantes, também estudado, foi o topiramato, que demonstrou ser útil no tratamento do comportamento agressivo em doentes com transtornos de personalidade *borderline*. Os resultados positivos dos estudos, demonstraram a eficácia deste fármaco em relação ao placebo, uma vez que se conseguiu controlar os níveis de raiva apenas com o topiramato (Nickel et al., 2005; Nickel & Loew, 2008).

2.3.4. Antipsicóticos

Os Antipsicóticos foram desenvolvidos para tratar a esquizofrenia. Contudo estes podem ser utilizados para outras perturbações psicóticas, como por exemplo, a agressividade, a impulsividade, delírios, depressões e episódios de mania. O tratamento da agressividade e da impulsividade pode ser ajudado por um dos efeitos secundários destes fármacos ser a sedação. Porém, poderão afetar as atividades motoras e cognitivas, tendo de se ter atenção, pois poderá ser necessário parar ou substituir a terapêutica. Existem dois tipos de antipsicóticos, sendo que os primeiros a serem descobertos foram os típicos e os segundos os atípicos. Os primeiros apresentam maior probabilidade de ter efeitos secundários extrapiramidais (rigidez dos movimentos, tremores e dificuldade em estar parado).

A clozapina, que é um antipsicótico atípico, apresenta imensas evidências clínicas para um uso positivo no tratamento do comportamento agressivo. Num ensaio clínico, comparou-se o efeito da clozapina com o da olanzapina, o risperidona e o haloperidol, em doentes internados com esquizofrenia crônica, com o objetivo de tratar a hostilidade e a agressividade (Citrome et al., 2001; Volavka, Czobor, et al., 2004). Verificou-se que a clozapina tem um maior efeito anti-agressivo, do que o haloperidol (Volavka, Czobor, et al., 2004). Os investigadores anteriores realizaram outro estudo, analisando novamente os efeitos da clozapina, do olanzapina e do haloperindol, em doentes esquizofrénicos violentos, com a intenção de tratar assaltos físicos e comportamentos agressivos. Concluiu-se, mais uma vez, que a clozapina teve melhores resultados no controlo da agressão geral, física e verbal (Krakowski, Czobor, Citrome, Bark, & Cooper, 2006).

A olanzapina, que também pertence ao grupo dos atípicos, mesmo não tendo resultados idênticos, aos da clozapina, pode ser igualmente usada para o controlo de comportamentos agressivos e violentos e agressivos impulsivos (Krakowski et al., 2006).

Num outro estudo, analisaram-se durante 3 anos doentes com esquizofrenia. A terapêutica usada foi a olanzapina ou a risperidona. Foi possível confirmar que o uso da olanzapina ajuda a diminuir, por um ano ou mais, a agressão (Swanson et al., 2004).

Num ensaio com a olanzapina em doentes com transtornos de personalidade, ficou demonstrado que este fármaco é capaz de diminuir os sintomas de raiva e sensibilidade interpessoal (Schulz, Camlin, Berry, & Jesberger, 1999).

Numa pesquisa com diversos medicamentos psicotrópicos, foi adicionada a olanzapina a doentes com transtornos intelectuais, que se autolesionavam e que evidenciavam comportamento agressivo. Verificaram que a olanzapina era eficiente na diminuição do comportamento agressivo, na auto-lesão e no comportamento destrutivo (Janowsky, Barnhill, & Davis, 2003).

A quetiapina foi dos últimos antipsicóticos atípicos a serem considerados através de pesquisas no tratamento do comportamento agressivo impulsivo e de outras doenças psicológicas.

Num estudo realizado em adolescentes com problemas de comportamento, a quetiapina, mostrou-se eficaz na diminuição do comportamento agressivo (Connor, McLaughlin, & Jeffers-terry, 2008).

2.3.5. Beta-bloqueadores

Os Beta-bloqueadores, são uma classe farmacoterapêutica, que tem como função bloquear os recetores beta da noradrenalina. Apresentam diferentes indicações terapêuticas, podendo ser usados como por exemplo, antiarrítmicos, anti-hipertensores e como adjuvantes no tratamento do coração após um enfarte do miocárdio (Bosco & Braz, 2001). No entanto, apesar de não ser utilizado para este fim terapêutico, existem já alguns estudos que apoiam e apresentam a eficácia deste grupo no tratamento do comportamento agressivo impulsivo. Como é o caso, de duas investigações em que se comparou o efeito do propranolol e do pindolol em relação ao placebo, tendo como objetivo a diminuição da agressividade (Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Verstrete S, 1986).

Num outro estudo, com 20 doentes crónicos hospitalizados com esquizofrenia, abuso de drogas, convulsões e transtornos de personalidade, que tinham em comum problemas de agressividade usou-se o propranolol num grupo e a outro foi-lhe retirado, tendo-se conseguido comparar e confirmar a eficácia deste fármaco no comportamento agressivo (Silver et al., 1999).

Todavia, para a terapêutica da agressividade, com a utilização do propranolol, as doses utilizadas têm de ser mais elevadas, do que as doses normais para doenças cardiovasculares. Consequentemente, a sua posologia requer um maior acompanhamento do doente tendo em conta a possibilidade de uma maior expressão de efeitos secundários, como pressão arterial baixa, bradicardia e, em casos excepcionais asma (SC, JM, & RE, 1995).

2.3.6. Buspirona

Este fármaco encontra-se no grupo dos agonistas parciais do recetor 5-HT_{1A} e tem a função de promover uma maior libertação de serotonina, o que vai influenciar uma diminuição dos comportamentos agressivos e impulsivos, em diferentes casos psiquiátricos e neurológicos, existindo já inúmeros estudos realizados que comprovam o seu efeito benéfico. Um estudo executado em 8 doentes com atraso mental, que demonstravam agressividade, agitação e impulsividade, quando medicados com a Buspirona evidenciaram uma redução destes comportamentos (Verhoeven & Tuinier, 1996).

3. Conclusão

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento significativo do comportamento violento global, tornando-se especialmente importante conhecer o que está na sua origem (biológica, psicológica ou social), a sua evolução, possíveis formas de prevenção do seu aparecimento e possíveis terapêuticas a adotar no sentido de o diminuir.

A farmacogenética poderá constituir um recurso, no sentido de promover o conhecimento dos processos biológicos que estão subjacentes a esta problemática e que é necessário para atenuar/controlar/suprimir o comportamento violento.

Os estudos CGAS e GWAS permitiram identificar genes cujos polimorfismos evidenciaram maior probabilidade de estarem associados ao desenvolvimento de comportamentos agressivos. Os principais genes identificados fazem parte das vias dopaminérgicas e serotoninérgicas (DAT, DR2, DR4, 5HTT, HTR1B, HTR2A, MAOA, MAOB, GABRA2, TPH). Também se verificou que os genes envolvidos na produção de hormonas sexuais (AR e ESR1) se encontram relacionados com o comportamento.

De destacar a importância terapêutica de diferentes grupos farmacológicos (antidepressivos, anticonvulsiantes, antipsicóticos, betabloqueadores, buspirona, lítio) que atualmente assumem um importante papel na minimização do comportamento agressivo. Também assume grande relevância, todo o trabalho de investigação que se desenrola em torno destes fármacos e que procura criar terapêuticas mais eficazes e com menos efeitos secundários. Também foram encontrados vários trabalhos de investigação que se debruçaram sobre a inter-relação do comportamento violento e da terapêutica farmacológica cujos resultados são antagónicos. Verificou-se, ainda, que muitos estudos se basearam em amostras de pacientes muito reduzidas o que pode levar a conclusões não generalizáveis. De salientar que algumas disparidades entre os resultados obtidos em diferentes investigações podem estar relacionadas com as limitações inerentes a cada estudo (diversidade biológica dos indivíduos, gravidade de patologias, inserção económica e social dos pacientes, qualidade do material usado nas investigações, não se terem analisado os mesmos parâmetros/linhas e/ou objetivos de investigação).

Deste modo, parece ser relevante delimitar adequadamente as características comuns às amostras, padronizar métodos e utilizar novas tecnologias que possibilitem

uma maior e melhor identificação dos genes relacionados no comportamento agressivo nos seres humanos.

De salientar que parecem existir poucos estudos realizados em seres humanos. Na verdade, a maioria é realizada em animais estabelecendo-se, posteriormente, relações entre os resultados com eles obtidos e os seres humanos. Estas deduções não são isentas de erro, tendo em conta a diversidade morfofisiológica das diferentes espécies envolvidas.

Tendo em conta o mencionado anteriormente e o número reduzido de trabalhos científicos encontrado seria interessante criar grupos interdisciplinares para o estudo da relação entre o polimorfismo humano, o comportamento agressivo e a farmacologia.

4. Referências Bibliográficas

- Agrawal, A., Edenberg, H. J., Foroud, T., Bierut, L. J., Dunne, G., Hinrichs, A. L., ... Dick, D. M. (2006). Association of GABRA2 with Drug Dependence in the Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism Sample, 36, 640–650. <https://doi.org/10.1007/s10519-006-9069-4>
- Alberts, B. (2014). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.).
- Albrecht, B., Staiger, P. K., Hall, K., Miller, P., Best, D., Lubman, D. I., ... Lubman, D. I. (2014). Benzodiazepine use and aggressive behaviour : A systematic review, (September). <https://doi.org/10.1177/0004867414548902>
- Asberg, M., Traskman, L., & Thorén, P. (1976). 5-HIAA in the Cerebrospinal Fluid, 92. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770100055005>
- Baca-Garcia, E., Vaquero, C., Diaz-Sastre, C., García-Resa, E., Saiz-Ruiz, J., Fernández-Piqueras, J., & De Leon, J. (2004). Lack of association between the serotonin transporter promoter gene polymorphism and impulsivity or aggressive behavior among suicide attempters and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 126(2), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.10.007>
- Birger, M., Swartz, M., Cohen, D., Alesh, Y., Grishpan, C., & Kotelr, M. (2003). Aggression: The testosterone-serotonin link. *Israel Medical Association Journal*, 5(9), 653–658.
- Bondy, B., Buettner, A., & Zill, P. (2006). Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry*, 11(4), 336–351. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001803>
- Bosco, F. A. P., & Braz, J. R. C. (2001). Beta-Bloqueadores em Anestesiologia: Aspectos Farmacológicos e Clínicos*, 51, 431–447. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942001000500010>
- Brodie, M. J., Besag, F., Ettinger, A. B., Mula, M., Gobbi, G., Comai, S., ... Steinhoff, B. J. (2016). Epilepsy , Antiepileptic Drugs , and Aggression : An Evidence-Based Review s.
- Callewaert, L., Christiaens, V., Haelens, A., Verrijdt, G., Verhoeven, G., & Claessens, F. (2003). Implications of a polyglutamine tract in the function of the human

- androgen receptor, 306, 46–52. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00902-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00902-1)
- Chen, T. J. H., Blum, K., Mathews, D., Fisher, L., Schnautz, N., Braverman, E. R., ... Comings, D. E. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression?: Hypothesizing the importance of “super normal controls” in psychiatricgenetic research of complex behavioral disorders. *Medical Hypotheses*, 65(4), 703–707. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.04.037>
- Chiu, L., Lam, W., Leung, N., Tang, S., Ma, S. L., Zhang, W., ... Chiu, K. (2004). 5-HT 2A T102C receptor polymorphism and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer ’ s disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, (October 2003), 523–526. <https://doi.org/10.1002/gps.1109>
- Citrome, L., Casey, D. E., Daniel, D. G., Wozniak, P., Kochan, L. D., & Tracy, K. A. (2004). Adjunctive Divalproex and Hostility Among Patients With Schizophrenia Receiving Olanzapine or Risperidone, 55. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.290>
- Citrome, L., Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J.-P., McEvoy, J., ... Lieberman, J. A. (2001). Risperidone , and Haloperidol on Hostility Among Patients With Schizophrenia. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.11.1510>
- Connor, D. F., Mclaughlin, T. J., & Jeffers-terry, M. (2008). Randomized Controlled Pilot Study of Quetiapine in the Treatment of Adolescent Conduct Disorder, 18, 140–156. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.0007>
- Covault, J., Gelernter, J., Hesselbrock, V., Nellissery, M., & Kranzler, H. R. (2004). Rapid Publication Allelic and Haplotypic Association of GABRA2 With Alcohol Dependence, 109, 104–109. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30091>
- Cowdry, R. W., & Gardner, ; David L. (1988). Pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800260015002>
- Craenenbroeck, K. Van, Clark, S. D., Cox, M. J., Oak, J. N., Liu, F., & Tol, H. H. M. Van. (2005). Folding Efficiency Is Rate-limiting in Dopamine D4 Receptor Biogenesis * □, 280(19), 19350–19357. <https://doi.org/10.1074/jbc.M414043200>
- Dick, D. M., Latendresse, S. J., Lansford, J. E., Budde, J. P., Goate, A., Dodge, K. A., ... Bates, J. E. (2009). Role of GABRA2 in Trajectories of Externalizing Behavior Across Development and Evidence of Moderation by Parental Monitoring, 66, 649–658. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.48>

- Enoch, M., Hodgkinson, C. A., Yuan, Q., Albaugh, B., & Virkkunen, M. (2009). GABRG1 and GABRA2 as Independent Predictors for Alcoholism in Two Populations, 1245–1254. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.171>
- Evans, W. E., & McLeod, H. L. (2003). Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *New England Journal of Medicine*, 348(6), 538–549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
- Fernández-Castillo, N., & Cormand, B. (2016). Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(5), 676–696. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32419>
- Fresan, A., Camarena, B., Apiquian, R., Aguilar, A., Urraca, N., & Nicolini, H. (2007). Association Study of MAO-A and DRD4 Genes in Schizophrenic Patients with Aggressive Behavior, 171–175. <https://doi.org/10.1159/000106477>
- Giegling, I., Hartmann, A. M., Möller, H. J., & Rujescu, D. (2006). Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *Journal of Affective Disorders*, 96(1–2), 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.05.016>
- Gobbi, G., Gaudreau, P.-O., & Leblanc, N. (2006). Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis., 26, 467–473. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000237945.35022.45>
- Goodwin, F. K., Fireman, B., Simon, G. E., Hunkeler, E. M., Lee, J., & Revicki, D. (2015). Suicide Risk in Bipolar Disorder During Treatment With Lithium and Divalproex, 290(11), 1467–1473. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1467>
- Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Verstrete S, W. J. (1986). Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. A double-blind crossover, placebo-controlled study. <https://doi.org/10.1097/00005053-198605000-00005>
- Guo, G., Ou, X.-M., Roettger, M., & Shih, J. C. (2008). The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *European Journal of Human Genetics*, 16(5), 626–34. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201999>

- Hollander, E., Swann, A. C., Coccaro, E. F., Jiang, P., & Smith, T. B. (2005). Impact of Trait Impulsivity and State Aggression on Divalproex Versus Placebo Response in Borderline Personality Disorder, 621–624.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.621>
- Iturra, P., Solari, A., Villarroel, J., Jerez, S., Galleguillos, F., Leonor, M., & Jime, M. (2010). Fluoxetine response in impulsive – aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder, 25–30.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328335125d>
- Iurescia, S., Seripa, D., & Rinaldi, M. (2016). Looking Beyond the 5-HTTLPR Polymorphism: Genetic and Epigenetic Layers of Regulation Affecting the Serotonin Transporter Gene Expression. *Molecular Neurobiology*, 1–18.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-0304-6>
- Janowsky, D. S., Barnhill, L. J., & Davis, J. M. (2003). Olanzapine for self-injurious, aggressive, and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1258–1265.
- Knutson, B., Ph, D., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W., Ph, D., Chan, T., ... Reus, V. I. (1998). Selective Alteration of Personality and Social Behavior by Serotonergic Intervention, 373–379. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.373>
- Krakowski, M. I., Czobor, P., Citrome, L., Bark, N., & Cooper, T. B. (2006). Atypical Antipsychotic Agents in the Treatment of Violent Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder, 63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.622>
- Lara, C. L. de, Brezo, J., Rouleau, G., Lesage, A., Dumont, M., Alda, M., ... Turecki, G. (2007). Effect of Tryptophan Hydroxylase-2 Gene Variants on Suicide Risk in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 62(1), 72–80.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.008>
- Lesch KP, H. A. (2000). Serotonergic gene transcriptional control regions: target for antidepressant drug development. *Int J Neuropsychopharmacol* , 3, 67–79.
- Lewitzka, U. (2010). and Suicidality : A Mini-Review, 43–49.
<https://doi.org/10.1159/000314309>
- Li, D., & He, L. (2006). Further clarification of the contribution of the tryptophan

- hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Human Genetics*, 119(3), 233–240. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-0113-x>
- Lucia, R. de. (2008). Farmacologia Integrada. In C. de Autores (Ed.) (p. 378).
- Lundin, K. B., Giwerzman, A., Dizayi, N., & Giwerzman, Y. L. (2007). Functional in vitro characterisation of the androgen receptor GGN polymorphism α , 264, 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.11.008>
- Männistö, P. T., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews*, 51(4), 593–628. Retrieved from <http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/content/long/51/4/593%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10581325>
- Manuck, S. B., Flory, J. D., Ferrell, R. E., Mann, J. J., & Muldoon, M. F. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research*, 95(1), 9–23. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00162-1](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00162-1)
- Mattes, J. A. (2005). Oxcarbazepine in Patients With Impulsive Aggression, 25, 575–579. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000186739.22395.6b>
- Missale, C., Nash, R. S., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev*, 78(1), 189–225. Retrieved from <http://physrev.physiology.org/content/78/1/189.short#ref-256>
- Mokler, D. J., Dugal, J. R., Hoffman, J. M., & Morgane, P. J. (2009). Functional interrelations between nucleus raphe dorsalis and nucleus raphe medianus : A dual probe microdialysis study of glutamate-stimulated serotonin release, 78, 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.09.017>
- Müller-Oerlinghausen, B. (1985). Lithium Long-term Treatment - Does it Act via Serotonin?, 18, 214–217. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017367>
- Nagatsu, T. (2004). Progress in Monoamine Oxidase (MAO) Research in Relation to Genetic Engineering. *NeuroToxicology*, 25(1–2), 11–20.

[https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00085-8](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00085-8)

- Narvaes, R., Maria, R., & Almeida, M. De. (2014). Aggressive behavior and three neurotransmitters : dopamine , GABA , and serotonin — a review of the last 10 years, 601–607. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2014.4.20>
- Nickel, M. K., & Loew, T. H. (2008). Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients , part II : 18-month follow-up, 23. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.09.004>
- Nickel, M. K., Nickel, C., Kaplan, P., Lahmann, C., Mühlbacher, M., Tritt, K., ... Loew, T. H. (2005). Treatment of Aggression with Topiramate in Male Controlled Study, 495–499. <https://doi.org/10.1016/j.biopsy.2004.11.044>
- Pavlov, K. A., Chistiakov, D. A., & Chekhonin, V. P. (2012). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics*, 53(1), 61–82. <https://doi.org/10.1007/s13353-011-0069-6>
- Podgorski, C. A., Ph, D., Cox, C., Ph, D., Patel, S., Jakimovich, L., & Irvine, C. (1998). Efficacy and Tolerability of Carbamazepine for Agitation and Aggression in Dementia, 54–61. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.54>
- Popova, N. K. (2006). From genes to aggressive behavior: The role of serotonergic system. *BioEssays*, 28(5), 495–503. <https://doi.org/10.1002/bies.20412>
- Prado-Lima, P. A. (2009). [Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior]. *Rev Bras Psiquiatr*, 31 Suppl 2(Suppl II), S58-65. <https://doi.org/S1516-44462009000600004> [pii]
- Pritchard, A. L., Ratcliffe, L., Sorour, E., Haque, S., Holder, R., Bentham, P., & Lendon, C. L. (2009). Investigation of dopamine receptors in susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer ' s disease, 1020–1025. <https://doi.org/10.1002/gps>
- Rujescu, D., Giegling, I., Bondy, B., Gietl, A., Zill, P., & Möller, H.-J. (2002). Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Molecular Psychiatry*, 7(9), 1023–9. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001128>
- SC, Y., JM, S., & RE, H. (1995). *Treatment of aggressive disorders*. (S. AF & N. CB, Eds.). Washington DC: American Psychiatric Press.

- Scheuch, K., Lautenschlager, M., Grohmann, M., Stahlberg, S., Kirchheiner, J., Zill, P., ... Priller, J. (2007). Characterization of a Functional Promoter Polymorphism of the Human Tryptophan Hydroxylase 2 Gene in Serotonergic Raphe Neurons. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1288–1294.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.015>
- Schulz, S. C., Camlin, K. L., Berry, S. A., & Jesberger, J. A. (1999). Olanzapine Safety and Efficacy in Patients with Borderline Personality Disorder and Comorbid Dysthymia. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00128-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00128-6)
- SHEARD, M. H. (1971). Effect of Lithium on Human Agression. © 1971 *Nature Publishing Group*. <https://doi.org/10.1038/230113a0>
- Shih, J. C., Grimsby, J., Chen, K., & Zhu, Q. (1993). Structure and Promoter Organization of the Human Monoamine Oxidase A and B Genes, 18, 25–32.
- Shin, J., Kayser, S. R., & Langaee, T. Y. (2009). Pharmacogenetics: From discovery to patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(7), 625–637.
<https://doi.org/10.2146/ajhp080170>
- Silver, J. M., Yudofsky, S. C., Slater, J. A., Gold, R. K., Stryer, B. L. K., Williams, D. T., ... Ph, D. (1999). Propranolol Treatment of Chronically Hospitalized Aggressive Patients, 328–335. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.3.328>
- Swanson, J. W., Ph, D., Swartz, M. S., Elbogen, E. B., Ph, D., Dorn, R. A. Van, & Ph, D. (2004). Reducing Violence Risk in Persons With Schizophrenia: Olanzapine Versus Risperidone.
- Takahashi, A., Kwa, C., Debold, J. F., & Miczek, K. A. (2010). GABA A receptors in the dorsal raphe nucleus of mice : escalation of aggression after alcohol consumption, 467–477. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1920-x>
- Takahashi, A., Quadros, I. M., Almeida, R. M. M. De, & Miczek, K. A. (2012). Behavioral and Pharmacogenetics of Aggressive Behavior, 73–138.
<https://doi.org/10.1007/7854>
- Takahashi, A., Shimamoto, A., Boyson, C. O., Debold, J. F., & Miczek, K. A. (2010). GABA B Receptor Modulation of Serotonin Neurons in the Dorsal Raphe ' Nucleus and Escalation of Aggression in Mice, 30(35).
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1814-10.2010>

- Trucco, E. M., Villafuerte, S., Heitzeg, M. M., Burmeister, M., & Zucker, R. A. (2014). Rule breaking mediates the developmental association between GABRA2 and adolescent substance abuse, *12*, 1372–1379. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12244>
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val158Met and Beyond. *Biological Psychiatry*, *60*(2), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.024>
- Verhoeven, W. M. A., & Tuinier, S. (1996). The effect of buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1996.806806.x>
- Volavka, J., Bilder, R., & Nolan, K. (2004). Catecholamines and aggression: The role of COMT and MAO polymorphisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1036*, 393–398. <https://doi.org/10.1196/annals.1330.023>
- Volavka, J., Czobor, P., Nolan, K., Sheitman, B., Lindenmayer, J., Citrome, L., ... Lieberman, J. A. (2004). Overt Aggression and Psychotic Symptoms in Patients With Schizophrenia Treated With Clozapine, *24*, 225–228. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000117424.05703.29>
- Waltes, R., Chiocchetti, A. G., & Freitag, C. M. (2016). The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *171*(5), 650–675. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32388>
- Walther, D. J. (2003). Synthesis of Serotonin by a Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Science*, *299*(5603), 76–76. <https://doi.org/10.1126/science.1078197>
- Wassef, A., Baker, J., & Kochan, L. D. (2003). GABA and Schizophrenia : A Review of Basic Science and Clinical Studies, *23*(6). <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095349.32154.a5>
- World Health Organization. (2010). Injuries and Violence The Facts. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44288/1/9789241599375_eng.pdf
- Yang, J., Lee, M. S., Lee, S. H., Lee, B. C., Kim, S. H., Joe, S. H., ... Ham, B. J. (2010). Association between tryptophan hydroxylase 2 polymorphism and anger-related personality traits among young Korean women. *Neuropsychobiology*, *62*(3), 158–163. <https://doi.org/10.1159/000318572>

- Zai, C. C., Ehtesham, S., Choi, E., Nowrouzi, B., de Luca, V., Stankovich, L., ...
Beitchman, J. H. (2012). Dopaminergic system genes in childhood aggression:
Possible role for DRD2. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(1), 65–
74. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.543431>
- ZILL, P., BUTTNER, A., EISENMENGER, W., MOLLER, H., ACKENHEIL, M., &
BONDY, B. (2007). Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA
expression in the human brain: A post-mortem study. *Journal of Psychiatric
Research*, 41(1–2), 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.05.004>
- Agrawal, A., Edenberg, H. J., Foroud, T., Bierut, L. J., Dunne, G., Hinrichs, A. L., ...
Dick, D. M. (2006). Association of GABRA2 with Drug Dependence in the
Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism Sample, 36, 640–650.
<https://doi.org/10.1007/s10519-006-9069-4>
- Alberts, B. (2014). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.).
- Albrecht, B., Staiger, P. K., Hall, K., Miller, P., Best, D., Lubman, D. I., ... Lubman, D.
I. (2014). Benzodiazepine use and aggressive behaviour : A systematic review,
(September). <https://doi.org/10.1177/0004867414548902>
- Asberg, M., Traskman, L., & Thorén, P. (1976). 5-HIAA in the Cerebrospinal Fluid, 92.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770100055005>
- Baca-Garcia, E., Vaquero, C., Diaz-Sastre, C., García-Resa, E., Saiz-Ruiz, J.,
Fernández-Piqueras, J., & De Leon, J. (2004). Lack of association between the
serotonin transporter promoter gene polymorphism and impulsivity or aggressive
behavior among suicide attempters and healthy volunteers. *Psychiatry Research*,
126(2), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.10.007>
- Birger, M., Swartz, M., Cohen, D., Alesh, Y., Grishpan, C., & Kotelr, M. (2003).
Aggression: The testosterone-serotonin link. *Israel Medical Association Journal*,
5(9), 653–658.
- Bondy, B., Buettner, A., & Zill, P. (2006). Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry*,
11(4), 336–351. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001803>
- Bosco, F. A. P., & Braz, J. R. C. (2001). Beta-Bloqueadores em Anestesiologia:
Aspectos Farmacológicos e Clínicos*, 51, 431–447.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942001000500010>

- Brodie, M. J., Besag, F., Ettinger, A. B., Mula, M., Gobbi, G., Comai, S., ... Steinhoff, B. J. (2016). Epilepsy , Antiepileptic Drugs , and Aggression : An Evidence-Based Review s.
- Callewaert, L., Christiaens, V., Haelens, A., Verrijdt, G., Verhoeven, G., & Claessens, F. (2003). Implications of a polyglutamine tract in the function of the human androgen receptor, *306*, 46–52. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00902-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00902-1)
- Chen, T. J. H., Blum, K., Mathews, D., Fisher, L., Schnautz, N., Braverman, E. R., ... Comings, D. E. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression?: Hypothesizing the importance of “super normal controls” in psychiatricgenetic research of complex behavioral disorders. *Medical Hypotheses*, *65*(4), 703–707. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.04.037>
- Chiu, L., Lam, W., Leung, N., Tang, S., Ma, S. L., Zhang, W., ... Chiu, K. (2004). 5-HT 2A T102C receptor polymorphism and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer ’ s disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, (October 2003), 523–526. <https://doi.org/10.1002/gps.1109>
- Citrome, L., Casey, D. E., Daniel, D. G., Wozniak, P., Kochan, L. D., & Tracy, K. A. (2004). Adjunctive Divalproex and Hostility Among Patients With Schizophrenia Receiving Olanzapine or Risperidone, *55*. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.3.290>
- Citrome, L., Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J.-P., McEvoy, J., ... Lieberman, J. A. (2001). Risperidone , and Haloperidol on Hostility Among Patients With Schizophrenia. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.11.1510>
- Connor, D. F., Mclaughlin, T. J., & Jeffers-terry, M. (2008). Randomized Controlled Pilot Study of Quetiapine in the Treatment of Adolescent Conduct Disorder, *18*, 140–156. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.0007>
- Covault, J., Gelernter, J., Hesselbrock, V., Nellissery, M., & Kranzler, H. R. (2004). Rapid Publication Allelic and Haplotypic Association of GABRA2 With Alcohol Dependence, *109*, 104–109. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30091>
- Cowdry, R. W., & Gardner, ; David L. (1988). Pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800260015002>
- Craenenbroeck, K. Van, Clark, S. D., Cox, M. J., Oak, J. N., Liu, F., & Tol, H. H. M. Van. (2005). Folding Efficiency Is Rate-limiting in Dopamine D4 Receptor

- Biogenesis * □, 280(19), 19350–19357. <https://doi.org/10.1074/jbc.M414043200>
- Dick, D. M., Latendresse, S. J., Lansford, J. E., Budde, J. P., Goate, A., Dodge, K. A., ... Bates, J. E. (2009). Role of GABRA2 in Trajectories of Externalizing Behavior Across Development and Evidence of Moderation by Parental Monitoring, 66, 649–658. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.48>
- Enoch, M., Hodgkinson, C. A., Yuan, Q., Albaugh, B., & Virkkunen, M. (2009). GABRG1 and GABRA2 as Independent Predictors for Alcoholism in Two Populations, 1245–1254. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.171>
- Evans, W. E., & McLeod, H. L. (2003). Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *New England Journal of Medicine*, 348(6), 538–549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
- Fernández-Castillo, N., & Cormand, B. (2016). Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(5), 676–696. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32419>
- Fresan, A., Camarena, B., Apiquian, R., Aguilar, A., Urraca, N., & Nicolini, H. (2007). Association Study of MAO-A and DRD4 Genes in Schizophrenic Patients with Aggressive Behavior, 171–175. <https://doi.org/10.1159/000106477>
- Giegling, I., Hartmann, A. M., Möller, H. J., & Rujescu, D. (2006). Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *Journal of Affective Disorders*, 96(1–2), 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.05.016>
- Gobbi, G., Gaudreau, P.-O., & Leblanc, N. (2006). Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis., 26, 467–473. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000237945.35022.45>
- Goodwin, F. K., Fireman, B., Simon, G. E., Hunkeler, E. M., Lee, J., & Revicki, D. (2015). Suicide Risk in Bipolar Disorder During Treatment With Lithium and Divalproex, 290(11), 1467–1473. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1467>
- Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Verstrete S, W. J. (1986). Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. A double-blind crossover, placebo-controlled study. <https://doi.org/10.1097/00005053-198605000->

00005

- Guo, G., Ou, X.-M., Roettger, M., & Shih, J. C. (2008). The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *European Journal of Human Genetics*, 16(5), 626–34. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201999>
- Hollander, E., Swann, A. C., Coccaro, E. F., Jiang, P., & Smith, T. B. (2005). Impact of Trait Impulsivity and State Aggression on Divalproex Versus Placebo Response in Borderline Personality Disorder, 621–624. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.621>
- Iturra, P., Solari, A., Villarroel, J., Jerez, S., Galleguillos, F., Leonor, M., & Jime, M. (2010). Fluoxetine response in impulsive – aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder, 25–30. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328335125d>
- Iurescia, S., Seripa, D., & Rinaldi, M. (2016). Looking Beyond the 5-HTTLPR Polymorphism: Genetic and Epigenetic Layers of Regulation Affecting the Serotonin Transporter Gene Expression. *Molecular Neurobiology*, 1–18. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0304-6>
- Janowsky, D. S., Barnhill, L. J., & Davis, J. M. (2003). Olanzapine for self-injurious, aggressive, and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1258–1265.
- Knutson, B., Ph, D., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W., Ph, D., Chan, T., ... Reus, V. I. (1998). Selective Alteration of Personality and Social Behavior by Serotonergic Intervention, 373–379. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.373>
- Krakowski, M. I., Czobor, P., Citrome, L., Bark, N., & Cooper, T. B. (2006). Atypical Antipsychotic Agents in the Treatment of Violent Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder, 63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.622>
- Lara, C. L. de, Brezo, J., Rouleau, G., Lesage, A., Dumont, M., Alda, M., ... Turecki, G. (2007). Effect of Tryptophan Hydroxylase-2 Gene Variants on Suicide Risk in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 62(1), 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.008>

- Lesch KP, H. A. (2000). Serotonergic gene transcriptional control regions: target for antidepressant drug development. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3, 67–79.
- Lewitzka, U. (2010). and Suicidality : A Mini-Review, 43–49.
<https://doi.org/10.1159/000314309>
- Li, D., & He, L. (2006). Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Human Genetics*, 119(3), 233–240.
<https://doi.org/10.1007/s00439-005-0113-x>
- Lucia, R. de. (2008). Farmacologia Integrada. In C. de Autores (Ed.) (p. 378).
- Lundin, K. B., Giwerzman, A., Dizayi, N., & Giwerzman, Y. L. (2007). Functional in vitro characterisation of the androgen receptor GGN polymorphism α , 264, 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.11.008>
- Männistö, P. T., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews*, 51(4), 593–628. Retrieved from <http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/content/long/51/4/593%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10581325>
- Manuck, S. B., Flory, J. D., Ferrell, R. E., Mann, J. J., & Muldoon, M. F. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research*, 95(1), 9–23. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00162-1](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00162-1)
- Mattes, J. A. (2005). Oxcarbazepine in Patients With Impulsive Aggression, 25, 575–579. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000186739.22395.6b>
- Missale, C., Nash, R. S., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev*, 78(1), 189–225. Retrieved from <http://physrev.physiology.org/content/78/1/189.short#ref-256>
- Mokler, D. J., Dugal, J. R., Hoffman, J. M., & Morgane, P. J. (2009). Functional interrelations between nucleus raphé dorsalis and nucleus raphé medianus : A dual probe microdialysis study of glutamate-stimulated serotonin release, 78, 132–138.

<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.09.017>

Müller-Oerlinghausen, B. (1985). Lithium Long-term Treatment - Does it Act via Serotonin?, *18*, 214–217. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017367>

Nagatsu, T. (2004). Progress in Monoamine Oxidase (MAO) Research in Relation to Genetic Engineering. *NeuroToxicology*, *25*(1–2), 11–20. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00085-8](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00085-8)

Narvaes, R., Maria, R., & Almeida, M. De. (2014). Aggressive behavior and three neurotransmitters : dopamine , GABA , and serotonin — a review of the last 10 years, 601–607. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2014.4.20>

Nickel, M. K., & Loew, T. H. (2008). Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients , part II : 18-month follow-up, *23*. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.09.004>

Nickel, M. K., Nickel, C., Kaplan, P., Lahmann, C., Mühlbacher, M., Tritt, K., ... Loew, T. H. (2005). Treatment of Aggression with Topiramate in Male Controlled Study, 495–499. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.044>

Pavlov, K. A., Chistiakov, D. A., & Chekhonin, V. P. (2012). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics*, *53*(1), 61–82. <https://doi.org/10.1007/s13353-011-0069-6>

Podgorski, C. A., Ph, D., Cox, C., Ph, D., Patel, S., Jakimovich, L., & Irvine, C. (1998). Efficacy and Tolerability of Carbamazepine for Agitation and Aggression in Dementia, 54–61. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.54>

Popova, N. K. (2006). From genes to aggressive behavior: The role of serotonergic system. *BioEssays*, *28*(5), 495–503. <https://doi.org/10.1002/bies.20412>

Prado-Lima, P. A. (2009). [Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior]. *Rev Bras Psiquiatr*, *31 Suppl 2*(Suppl II), S58-65. <https://doi.org/S1516-44462009000600004> [pii]

Pritchard, A. L., Ratcliffe, L., Sorour, E., Haque, S., Holder, R., Bentham, P., & Lendon, C. L. (2009). Investigation of dopamine receptors in susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer ' s disease, 1020–1025. <https://doi.org/10.1002/gps>

- Rujescu, D., Giegling, I., Bondy, B., Gietl, A., Zill, P., & Möller, H.-J. (2002). Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Molecular Psychiatry*, 7(9), 1023–9. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001128>
- SC, Y., JM, S., & RE, H. (1995). *Treatment of aggressive disorders*. (S. AF & N. CB, Eds.). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Scheuch, K., Lautenschlager, M., Grohmann, M., Stahlberg, S., Kirchheiner, J., Zill, P., ... Priller, J. (2007). Characterization of a Functional Promoter Polymorphism of the Human Tryptophan Hydroxylase 2 Gene in Serotonergic Raphe Neurons. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1288–1294. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.015>
- Schulz, S. C., Camlin, K. L., Berry, S. A., & Jesberger, J. A. (1999). Olanzapine Safety and Efficacy in Patients with Borderline Personality Disorder and Comorbid Dysthymia. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00128-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00128-6)
- SHEARD, M. H. (1971). Effect of Lithium on Human Agression. © 1971 *Nature Publishing Group*. <https://doi.org/10.1038/230113a0>
- Shih, J. C., Grimsby, J., Chen, K., & Zhu, Q. (1993). Structure and Promoter Organization of the Human Monoamine Oxidase A and B Genes, 18, 25–32.
- Shin, J., Kayser, S. R., & Langaee, T. Y. (2009). Pharmacogenetics: From discovery to patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(7), 625–637. <https://doi.org/10.2146/ajhp080170>
- Silver, J. M., Yudofsky, S. C., Slater, J. A., Gold, R. K., Stryer, B. L. K., Williams, D. T., ... Ph, D. (1999). Propranolol Treatment of Chronically Hospitalized Aggressive Patients, 328–335. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.3.328>
- Swanson, J. W., Ph, D., Swartz, M. S., Elbogen, E. B., Ph, D., Dorn, R. A. Van, & Ph, D. (2004). Reducing Violence Risk in Persons With Schizophrenia: Olanzapine Versus Risperidone.
- Takahashi, A., Kwa, C., Debold, J. F., & Miczek, K. A. (2010). GABA A receptors in the dorsal raphé nucleus of mice : escalation of aggression after alcohol consumption, 467–477. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1920-x>

- Takahashi, A., Quadros, I. M., Almeida, R. M. M. De, & Miczek, K. A. (2012). Behavioral and Pharmacogenetics of Aggressive Behavior, 73–138. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Takahashi, A., Shimamoto, A., Boyson, C. O., Debold, J. F., & Miczek, K. A. (2010). GABA B Receptor Modulation of Serotonin Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus and Escalation of Aggression in Mice, 30(35). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1814-10.2010>
- Trucco, E. M., Villafuerte, S., Heitzeg, M. M., Burmeister, M., & Zucker, R. A. (2014). Rule breaking mediates the developmental association between GABRA2 and adolescent substance abuse, 12, 1372–1379. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12244>
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val158Met and Beyond. *Biological Psychiatry*, 60(2), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.024>
- Verhoeven, W. M. A., & Tuinier, S. (1996). The effect of buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1996.806806.x>
- Volavka, J., Bilder, R., & Nolan, K. (2004). Catecholamines and aggression: The role of COMT and MAO polymorphisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 393–398. <https://doi.org/10.1196/annals.1330.023>
- Volavka, J., Czobor, P., Nolan, K., Sheitman, B., Lindenmayer, J., Citrome, L., ... Lieberman, J. A. (2004). Overt Aggression and Psychotic Symptoms in Patients With Schizophrenia Treated With Clozapine, 24, 225–228. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000117424.05703.29>
- Waltes, R., Chiocchetti, A. G., & Freitag, C. M. (2016). The neurobiological basis of human aggression: A review on genetic and epigenetic mechanisms. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(5), 650–675. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32388>
- Walther, D. J. (2003). Synthesis of Serotonin by a Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Science*, 299(5603), 76–76. <https://doi.org/10.1126/science.1078197>
- Wassef, A., Baker, J., & Kochan, L. D. (2003). GABA and Schizophrenia : A Review of Basic Science and Clinical Studies, 23(6).

<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095349.32154.a5>

World Health Organization. (2010). Injuries and Violence The Facts. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44288/1/9789241599375_eng.pdf

Yang, J., Lee, M. S., Lee, S. H., Lee, B. C., Kim, S. H., Joe, S. H., ... Ham, B. J. (2010). Association between tryptophan hydroxylase 2 polymorphism and anger-related personality traits among young Korean women. *Neuropsychobiology*, 62(3), 158–163. <https://doi.org/10.1159/000318572>

Zai, C. C., Ehtesham, S., Choi, E., Nowrouzi, B., de Luca, V., Stankovich, L., ... Beitchman, J. H. (2012). Dopaminergic system genes in childhood aggression: Possible role for DRD2. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(1), 65–74. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.543431>

ZILL, P., BUTTNER, A., EISENMENGER, W., MOLLER, H., ACKENHEIL, M., & BONDY, B. (2007). Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1–2), 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.05.004>